

[51] Int. Cl.⁶

C07D211 / 48

A61K 31 / 445



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97114707.8

[43]公开日 1998 年 1 月 28 日

[11] 公开号 CN 1171396A

[22]申请日 97.7.18

130 优先权

[32]96.7.19 [33]EP[31]96111660.5

[32]97.4.1 [33]EP[31]97105366.5

[71]申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 A·阿兰尼 B·伯特曼

M-P·汉茨尼德哈 E·皮那德

R·韦勒

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 6 页 说明书 49 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 4-羟基-嘧啶衍生物

[57]摘要

本发明涉及下列通式化合物和其药用酸加成盐。

其中

X 为 $-O-$ ， $-NH-$ ， CH_2- ， $-CH=$ ， $-CO-$ ， $-CONH-$ ， $-CON$ (低级烷基)-， $-S-$ 和 $-SO_2-$ ；

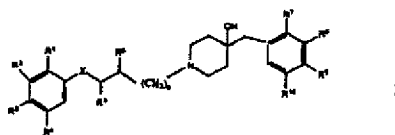
R^1-R^4 各自独立地选自氢原子, 卤素, 羟基, 氨基, 硝基, 低级烷基-磺酰氨基, 1-或 2-咪唑基, 1-(1,2,4-三唑基)或乙酰氨基;

R^5, R^6 各自独立地选自氢原子, 低级烷基, 羟基, 低级烷氧基或氧代;

R^7-R^{10} 各自独立地选自氢原子,低级烷基,卤原子,三氟甲基或低级-烷氧基;

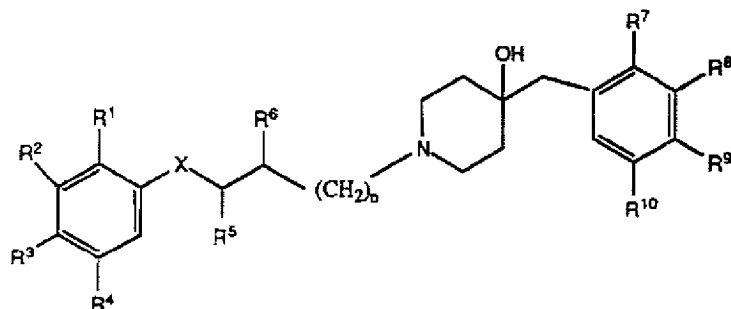
n 为 0 或 1;

本发明化合物是 NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)受体亚型选择性阻断剂。



权 利 要 求 书

1. 下式化合物及其药用酸加成盐



I

其中

X 为 -O-, -NH-, -CH₂-, -CH=, -CO₂-, -CONH-, -CON(低级烷基)-, -S- 和 -SO₂-;

R¹ - R⁴ 各自独立地选自氢原子, 卤素, 羟基, 氨基, 硝基, 低级-烷基-磺酰氨基,

1 - 或 2 - 咪唑基, 1 - (1, 2, 4 - 三唑基) 或乙酰氨基;

R⁵, R⁶ 各自独立地选自氢原子, 低级-烷基, 羟基, 低级-烷氧基或氧代;

R⁷ - R¹⁰ 各自独立地选自氢原子, 低级-烷基, 卤素, 三氟甲基或低级-烷氧基;

n 为 0 或 1。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 -O-。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中化合物选自下列:

1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧) - 乙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇;

4 - (4 - 氟 - 苄基) - 1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 乙基] - 哌啶 - 4 - 醇;

N - (4 - {2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] -

N - (4 - {2 - [4 - (4 - 氯 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基] - 乙氧基} - 苯基) - 甲磺酰胺;

N - (4 - {2 - [4 - (4 - 氯 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基] - 乙氧基} - 苯基) - 甲磺酰胺;

N - (4 - {3 - [4 - (4 - 氯 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基] - 丙氧基} - 苯基) - 甲磺酰胺;

1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 1 - 甲基 - 乙基] 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 - NH -。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中化合物选自下列:

2 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - N - (4 - 羟基 - 苯基) - 乙酰胺和

2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - N - (4 - 羟基 - 苯基) - 乙酰胺。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 - CH₂ -。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中化合物选自下列:

(RS) - 4 - 苄基 - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苯基) - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇;

(RS) - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苯基) - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇;

(RS) - 4 - (4 - 氯 - 苄基) - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苯基) - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇;

8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 - S - 或 - SO₂ -。

9. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 - CH=。

10. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 - CO₂ -。

11. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 - CONH -。

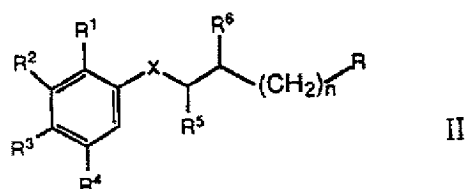
12. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 - CON(低级烷基)。

13. 含有任一权利要求 1 - 12 的化合物或其药用盐和惰性载体的用于治疗疾病的药物

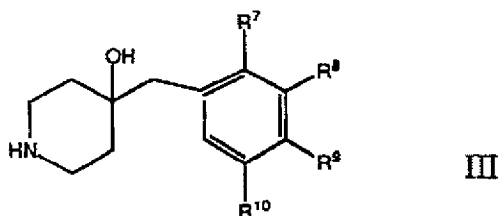
性阻断剂的适应症，包括由中风和大脑损伤引起的神经变性的急性形式，和神经变性的慢性形式例如阿尔茨海默疾病，帕金森氏疾病，亨廷氏舞蹈病，ALS (肌萎缩性脊髓侧索硬化) 和与细菌或病毒感染相关的神经变性。

15. 制备权利要求 1 定义的式 I 化合物的方法，该方法包括

a) 使下式化合物

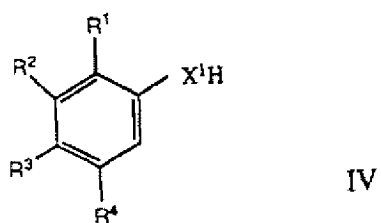


与下式化合物反应

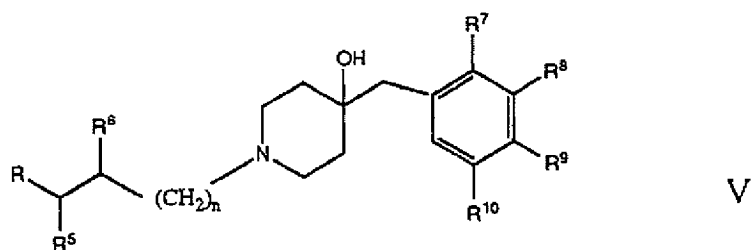


其中 $R^1 - R^{10}$ 和 X 与权利要求 1 定义相同，n 是 1，R 是离去基团和 R^6 是氧代或羟基，或

b) 使下式化合物

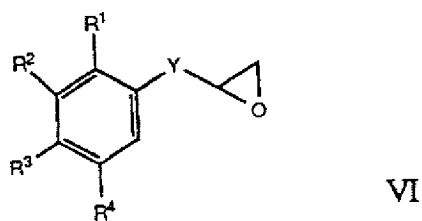


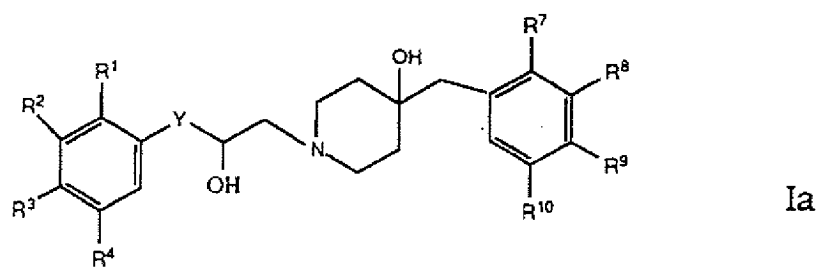
与下式化合物反应



其中 $R^1 - R^{10}$ 和 n 与权利要求 1 定义相同, R 定义如上和 X^1 是 $-O-$,
 $-NH-$, $-N$ -低级烷基-或 $-S-$, 或

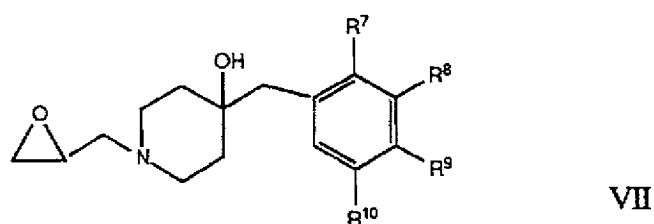
c) 使下式化合物与





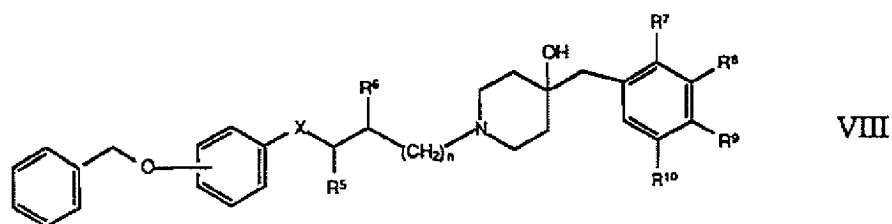
其中 $R^1 - R^4$ 和 $R^7 - R^{10}$ 与权利要求 1 定义相同, Y 是 $-XCH_2-$ 或 $-CH_2-$
- 或

d) 使式 IV 化合物与下式化合物反应



得到式 Ia 化合物, 其中 $R^1 - R^4$ 和 $R^7 - R^{10}$ 与权利要求 1 定义相同, 或

e) 使下式化合物脱苄



- 其中取代基定义如上，条件是 $R^7 - R^{10}$ 不为卤素，或
- f) 使其中 $R^1 - R^4$ 之一为氨基的式 I 化合物与低级烷基 - 磺酰卤反应得到式 I 化合物，其中 $R^1 - R^4$ 为低级烷基 - 磺酰基 - 氨基，或
- g) 还原其中 R^5 和/或 R^6 代表羰基的式 I 化合物得到相应的羟基化合物，或
- h) 氧化其中 X 代表 $-S-$ 的式 I 化合物得到相应的磺酰基 ($-SO_2-$) 化合物，或
- i) 脱去取代基 $R^1 - R^4$ 代表的羟基或氨基的保护基，和
- j) 如果需要，将式 I 化合物转化成其药用酸加成盐。

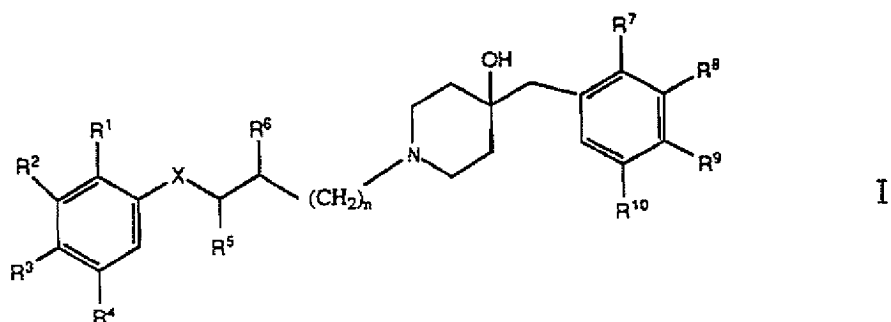
16. 根据任一权利要求 1 - 12 的化合物，该化合物是通过权利要求 15 要求的方法或等效方法制备的。

17. 根据任一权利要求 1 - 12 的化合物用于治疗疾病的用途，

18. 根据权利要求 17 的化合物的用途，用于治疗基于 NMDA 受体亚型特异性阻断剂的适应症，包括由中风和大脑损伤引起的神经变性的急性形式，和神经变性的慢性形式例如阿尔茨海默疾病，帕金森氏疾病，亨廷氏舞蹈病，ALS (肌萎缩性脊髓侧索硬化) 和与细菌或病毒感染相关的神经变性或用于制备含有这些化合物的药物。

19. 上述的发明。

本发明涉及下列通式化合物和其药用酸加成盐。



X 为-O-, -NH-, CH₂-, -CH=, -CO₂-, -CONH-, -CON(低级烷基)-, -S-和-SO₂-;

$R^1 - R^4$ 各自独立地选自氢原子, 卤素, 羟基, 氨基, 硝基, 低级烷基-磺酰氨基, 1-或2-咪唑基, 1-(1, 2, 4-三唑基)或乙酰氨基;

R^5, R^6 各自独立地选自氢原子, 低级烷基, 羟基, 低级烷氧基或氧代;

$R^7 - R^{10}$ 各自独立地选自氢原子, 低级烷基, 卤原子, 三氟甲基或低级烷氧基;

n 为 0 或 1;

式 I 化合物和其盐显示有价值的治疗特性。本发明化合物是 NMDA (N - 甲基 - D - 天冬氨酸) - 受体亚型选择性阻断剂, 该受体在调节神经元的活性和可塑性中起关键作用, 从而使其在调节 CNS 的发展和学习和记忆的形成中起着关键作用。

在神经变性的急性和慢性形式的病理状态下, NMDA 受体的活性过度是触发神经元细胞死亡的关键因素。NMDA 受体是由来源于不同基因的两个被

称为 NR-1 (8 种不同剪接变体) 和 NR-2 (A 至 D) 的亚族成员组成的。这两个亚族成员在大脑的不同区域有不同的分布。NR - 1 与不同的 NR - 2 亚单位的异侧组合导致 NMDA 受体显示不同的药理学特性。NMDA 受体亚型特异性阻断剂的可能的治疗适应症包括由中风和大脑损伤引起的神经变性的急性形式以及神经变性的慢性形式, 如阿尔茨海默疾病, 帕金森氏疾病, 亨廷氏舞蹈病, ALS (肌萎缩性脊髓侧索硬化) 和与细菌或病毒感染相关的神经变性。

本发明的目的分别是式 I 化合物和其药用酸加成盐, 式 I 化合物和其盐的制备方法, 含有式 I 化合物和其药用酸加成盐的药物, 该药物的制备和式 I 化合物和其盐在控制或预防疾病, 特别是前面所述的疾病和失调的用途, 和相应药物的制备。

下列一般术语的定义用于本发明说明书, 不论该术语是单独出现还是联合出现。

此处所用的术语“低级烷基”是指直链-或支链-的含有 1 至 4 个碳原子的烷基, 例如, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基等。

术语“卤素”是指氯, 碘, 氟和溴。

术语“低级烷氧基”是指其中烷基部分为上述定义的基团。

术语“离去基团”是指通常使用的, 例如卤素, 烷基磺酰氧基, 芳基磺酰氧基等。本发明最优选的离去基团是卤素。

术语“药用酸加成盐”包括与无机和有机酸, 例如盐酸, 硝酸, 硫酸, 磷酸, 柠檬酸, 甲酸, 富马酸, 马来酸, 乙酸, 琥珀酸, 酒石酸, 甲磺酸, 对-甲苯磺酸等生成的盐。

其中 R⁵ 或 R⁶ 之一或两者均不为氢原子而代表羟基或低级烷基的式 I 化合物中, 含有至少 1 个不对称碳原子。因此, 可形成两个非对映异构体。本发明包括外消旋混和物和相应的对映体。

其中 X 代表 O 的优选化合物实例是:

1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 乙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇;

4 - (4 - 氟 - 苄基) - 1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 乙基] - 哌啶 - 4

N - (4 - {2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙氧基} - 苄基) - 甲磺酰胺;

N - (4 - {2 - [4 - (4 - 氯 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基] - 乙氧基} - 苄基) - 甲磺酰胺;

N - (4 - {2 - [4 - (4 - 氯 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基] - 乙氧基} - 苄基) - 甲磺酰胺;

N - (4 - {3 - [4 - (4 - 氯 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基] - 丙氧基} - 苄基) - 甲磺酰胺;

(RS) - 1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 1 - 甲基 - 乙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇。

其中 X 表示 NH 的优选化合物的实例是:

2 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - N - (4 - 羟基 - 苄基) - 乙酰胺;

2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - N - (4 - 羟基 - 苄基) - 乙酰胺;

其中 X 代表 CH₂ 的优选化合物的其它实例是:

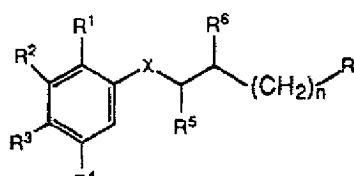
(RS) - 4 - 苄基 - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苄基) - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇;

(RS) - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苄基) - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇;

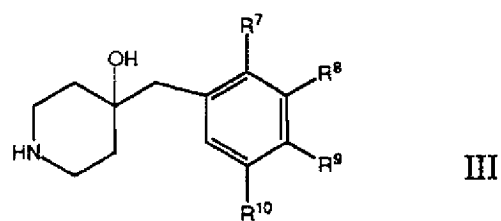
(RS) - 4 - (4 - 氯 - 苄基) - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苄基) - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇。

本发明的式 I 化合物和其药用盐可以用本领域的已知方法制备, 例如下述方法, 其包括

a) 使下式化合物



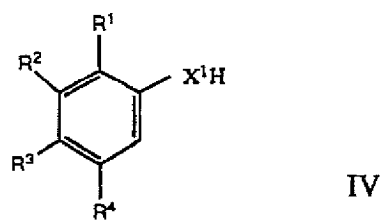
与下式化合物反应



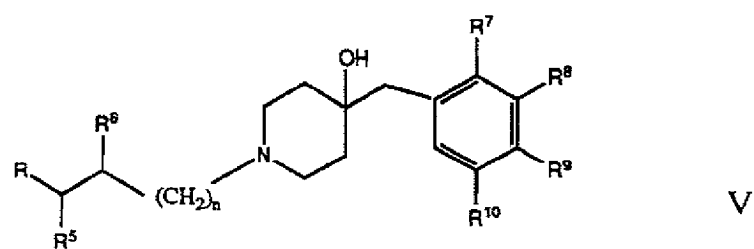
其中 $R^1 - R^{10}$ 和 X 定义如上, n 是 1, R 是离去基团和 R^6 是氧代或羟基,

或

b) 使下式化合物

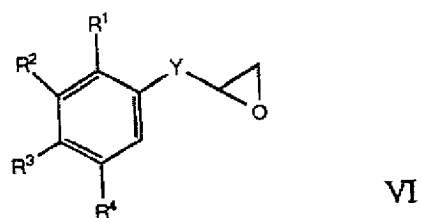


与下式化合物反应

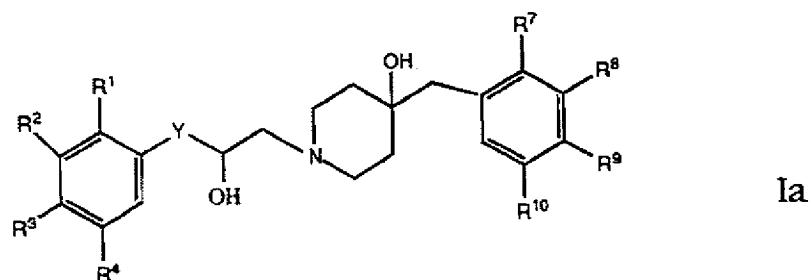


其中 $R^1 - R^{10}$, n 和 R 定义如上, 和 X^1 是 $-O-$, $-NH-$, $-N$ -低级-烷基-或 $-S-$, 或

c) 使下式化合物与

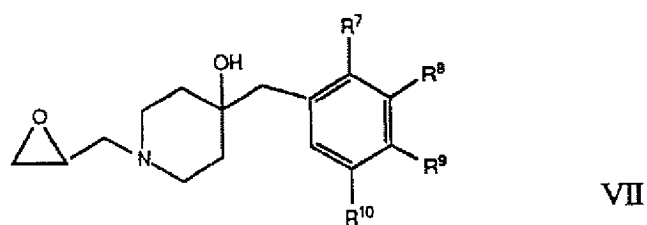


与式 III 化合物反应得到下式化合物

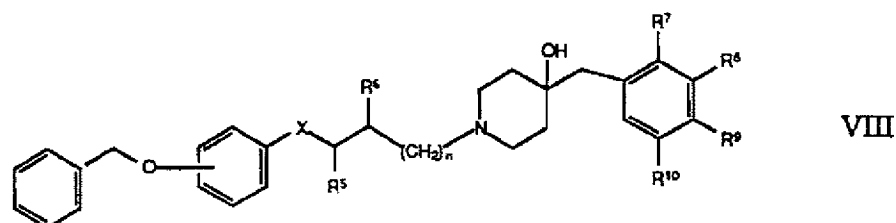


其中 $R^1 - R^4$ 和 $R^7 - R^{10}$ 定义如上, Y 是 $-XCH_2-$ 或 $-CH_2-$ 或

d) 使式 IV 化合物与下式化合物反应



e) 使下式化合物脱苄



- 其中取代基定义如上, 条件是 $R^7 - R^{10}$ 不为卤素, 或
- f) 使其中 $R^1 - R^4$ 之一为氨基的式 I 化合物与低级-烷基-磺酰卤反应得到式 I 化合物, 其中 $R^1 - R^4$ 为低级烷基-磺酰基-氨基, 或
- g) 还原其中 R^5 和/或 R^6 代表羰基的式 I 化合物得到相应的羟基化合物, 或
- h) 氧化其中 X 代表 $-S-$ 的式 I 化合物得到相应的磺酰基 ($-SO_2-$) 化合物, 或
- i) 脱去取代基 $R^1 - R^4$ 代表的羟基或氨基的保护基, 和
- j) 如果需要, 将式 I 化合物转化成其药用酸加成盐。

根据方法变化 a) 将式 III 化合物, 例如 4 - (4 - 甲基-苄基) - 哌啶 - 4 - 醇, 和式 II 化合物, 例如 N - [4 - (2 - 溴乙氧基) - 苯基] - 甲磺酰胺的混和物溶于 2 - 丁酮中, 回流大约 12 小时。该反应在碱, 例如碳酸钾存在下进行。然后用常规方法分离得到式 I 化合物。当式 II 中 $R^1 - R^4$ 之一为羟基时, 该基团用常规方法保护。

这些保护基见 Green, T., 有机合成中的保护基, 第 7 章, John Wiley 和 Sons Inc. (1981) pp. 218-287。最优选苄氧基, 叔-丁基-二甲基-甲硅烷氧基或乙氧基羰基。该反应可以用已知方法完成。

方法变化 b) 叙述通过使式 IV 化合物与式 V 化合物反应得到式 I 化合物的方法。

优选的式 IV 化合物是相应的苯酚和胺。

该反应是在碱存在下进行。优选碳酸钾。反应在适宜的溶剂, 如 2 -

根据方法变化 c) 将相应的式 VI 的环氧乙烷-苯基衍生物与式 III 化合物反应得到相应的式 I_a 化合物。该反应在适宜的溶剂, 例如甲醇, 或乙醇中进行。

方法变化 e) 叙述得到其中 R¹ - R⁴ 之一为羟基的式 I 化合物的方法。该方法是通过条件是 R⁷ - R¹⁰ 不为卤素的式 VIII 化合物脱苄完成的。脱苄是用常规方法进行的。例如将式 VIII 化合物溶解在适宜的溶剂或混合溶剂例如乙醇和乙酸乙酯的混合溶剂中, 在钨-炭存在下在室温和大气压下氢化。

根据方法变化 f) 可以得到其中 R¹ - R⁴ 之一为低级-烷基-磺酰基-氨基的式 I 化合物。该反应是通过使其中 R¹ - R⁴ 之一为氨基的化合物, 例如 (RS) - 1 - [3 - (4 - 氨基-苯氧基) - 2 - 羟基丙基] - 4 - 苄基-哌啶-4 - 醇, 与低级-烷基磺酰卤, 例如甲磺酰氯在适宜的溶剂例如二氯甲烷中, 在吡啶存在下在室温进行反应而完成的。

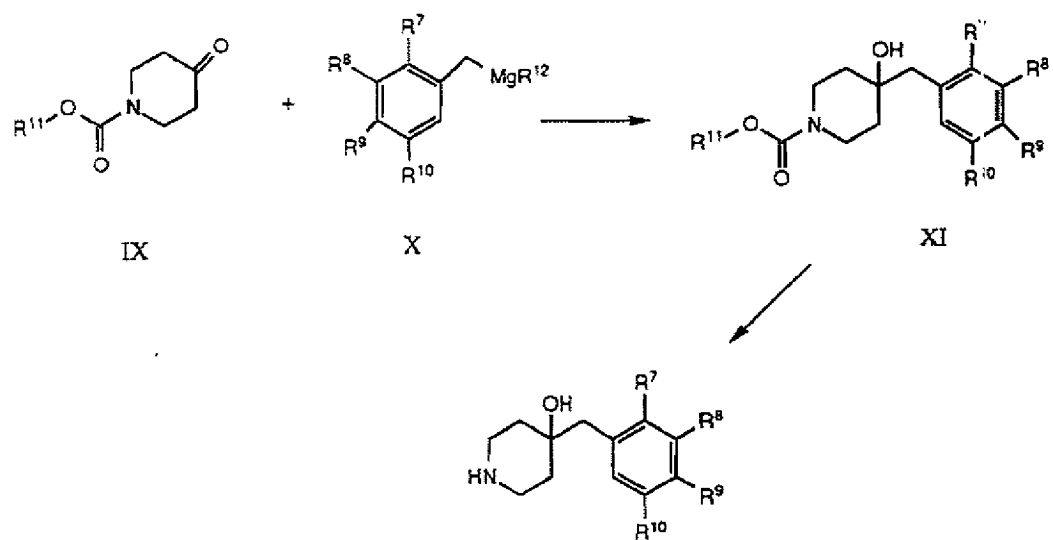
方法变化 g) 叙述的是还原其中 R⁵ 和/或 R⁶ 代表羰基的式 I 化合物得到相应的羟基化合物的方法。该方法是在金属氢化物, 例如 LiAlH₄ 存在下, 用常规方法完成的。

根据方法变化 h) 将其中 X 代表 - S - 的式 I 化合物氧化得到相应的磺酰基(SO₂ -) 化合物。该氧化反应在过硫酸氢钾[®] (单过硫酸钾三聚盐) 存在下在室温进行。

适宜的保护基和脱保护的方法是本领域普通技术人员所熟悉的, 虽然该方法只有在脱保护时化合物结构中的其它部分不受影响的条件下才能使用。

式 I 化合物的酸加成盐是指特别适宜作药用的。

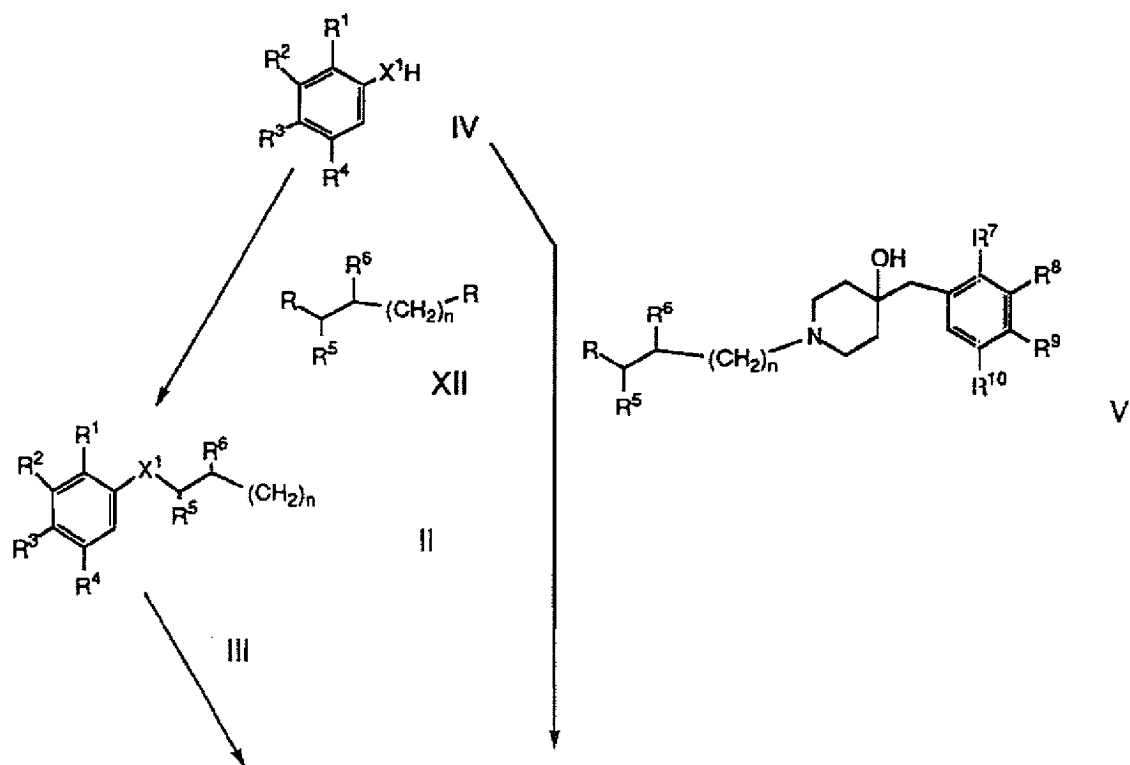
制备式 I 化合物的起始原料是已知的或可以用已知方法, 例如根据下列反应路线 1 - 5 的方法制备。这些反应在实施例 34 - 70 有更详细的叙述。

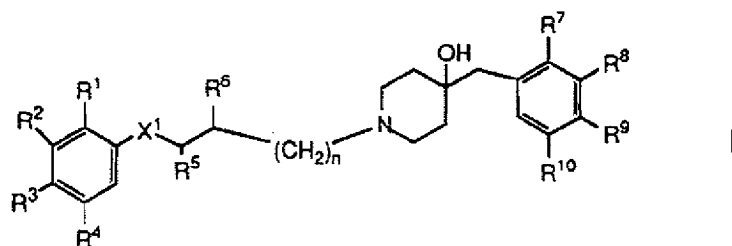


III

其中 R^7-R^{10} 如上, R^{11} 是低级烷基, R^{12} 是 Cl, Br 或 I。

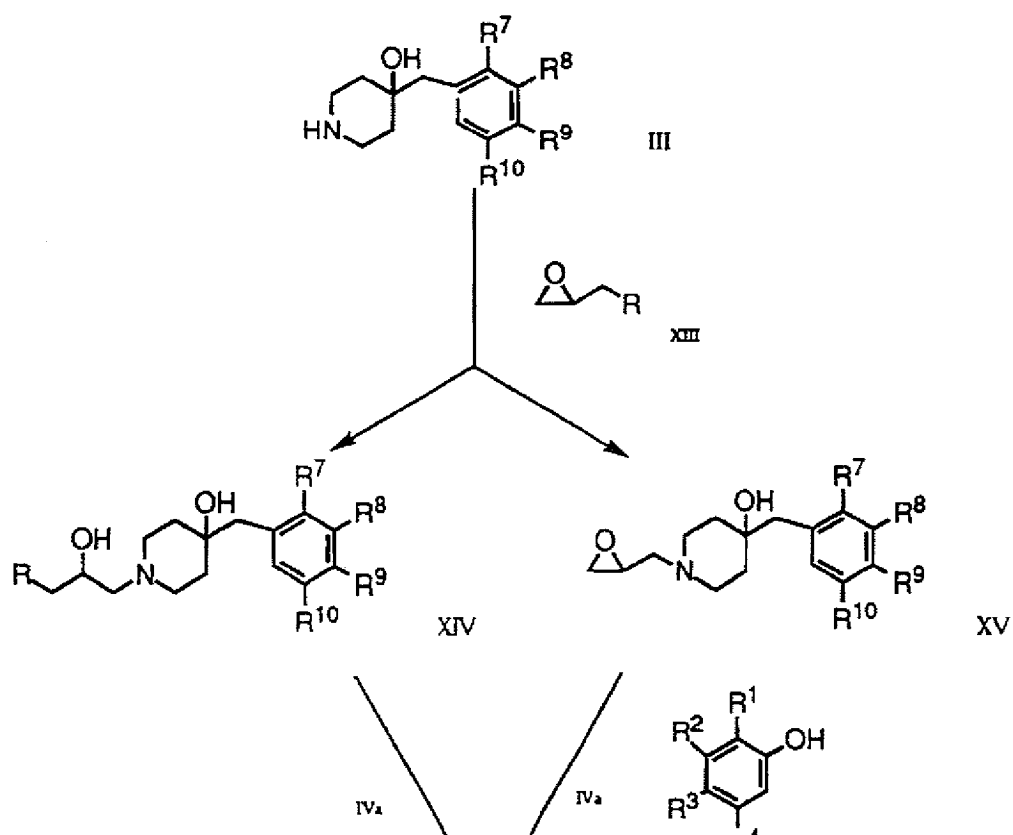
路线 2



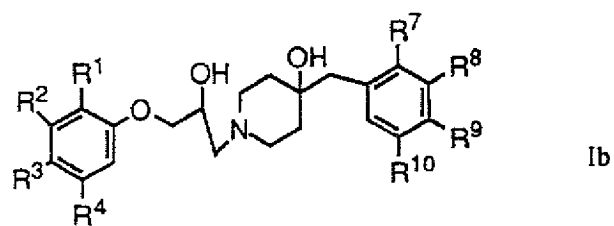


其中 R 是离去基团, R^1-R^5 , 和 R^7-R^{10} 定义如上, R^6 是=O 或 OH, n 是 1 和 X^1 是-O-, -NH-或-S-。

路线 3

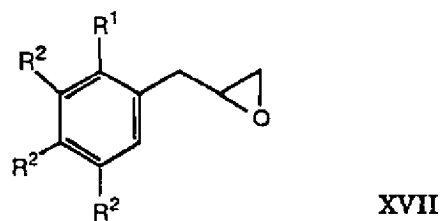
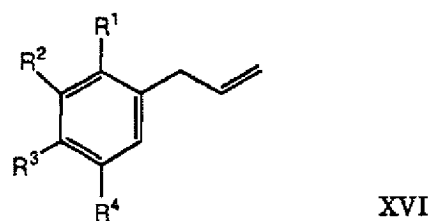


17-07-19

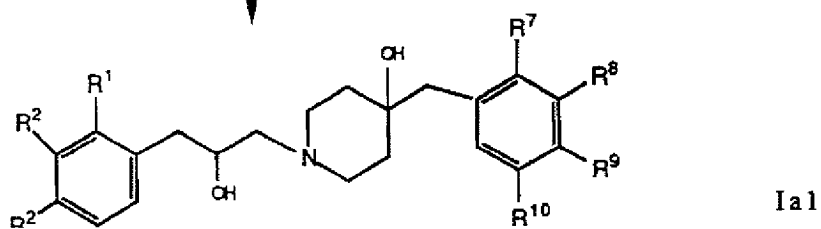


其中R, R¹-R⁴和R⁷-R¹⁰定义如上。

路线 4

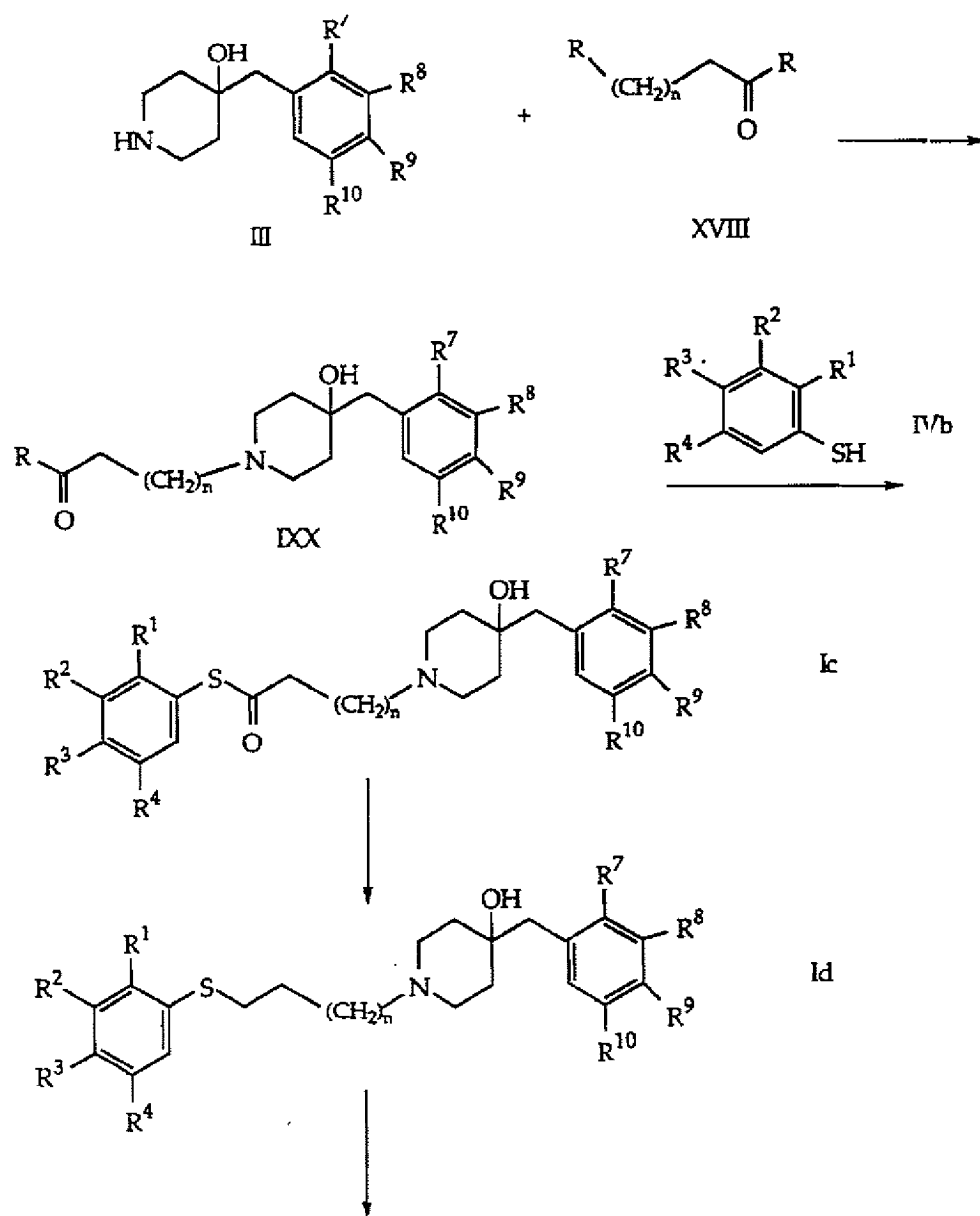


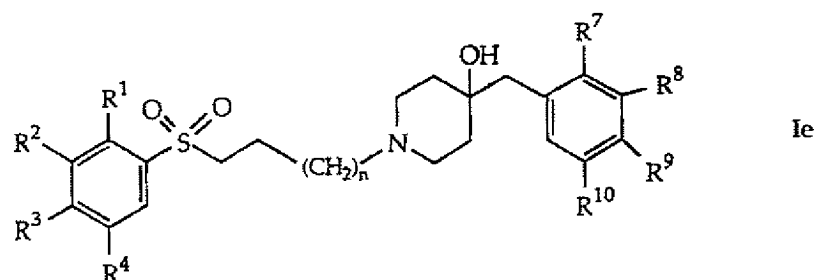
III



其中 R^1-R^4 , R , n 和 R^7-R^{10} 定义如上。

路线 5





其中 R, R^1-R^4, R^7-R^{10} 和 n 定义如上。

如前所述，式 I 化合物和其药用酸加成盐具有有价值的药效学特性。它们是 NMDA - 受体亚型的选择性阻断剂，该受体在调节神经元活性和可塑性中起关键作用，从而使其调节在 CNS 的发展和学习记忆的形成中起着关键作用。

根据下述试验研究化合物的药理活性。

方法 1

3H-R₀ 25-6981 结合 (R₀ 25-6981 是 $[R-(R', S')]-a-(4-羟基-苯基)-b-甲基-4-(苯基-甲基)-1-哌啶-丙醇$)

使用体重在 150 - 200g 之间的雄性 Fullinsdorf 白化体大鼠。通过将除去小脑和延髓的大脑用 Polytron (10,000 转/分, 30 秒) 在 25 倍体积的冷 Tris-HCl 50mM, EDTA 10mM, PH 7.1 的缓冲液中均化制备膜。将均浆在 4℃ 以 48,000g 离心 10 分钟。将沉淀用 Polytron 再悬浮在相同体积的缓冲液中，并将均浆于 37℃ 保温 10 分钟，离心后将沉淀在相同的缓冲液中均化，再于 -80℃ 冷冻至少 16 小时但不超过 10 天。将用于结合测定的均浆在 37℃ 解冻，离心并将沉淀用上述冷的 Tris-HCl 5mM, PH 7.4 缓冲液洗涤三次，将最后的沉淀再悬浮于相同的缓冲液中，以最终浓度 200mg 蛋白质/ml 使用。

3H - R₀-25-6981 结合实验用 Tris-HCl 50mM, PH 7.4 的缓冲液进行。对于替代实验，使用 5nM 的 3H - R₀25-6981，用 10mM 的四氢异喹啉测定非特异性结合，通常为总数的 10%。在 4℃ 的培育时间为 2 小时。通过在

滤而停止测定。将过滤器用冷的缓冲液洗涤 5 次。过滤器上的放射性通过加入 40ml 的微闪烁 40 (microscint 40) (Canberra Packard S. A., Zurich, 瑞士) 后在 Packard Top-count 微板闪烁计数器上计算。

化合物的效果用 8 个浓度的最低值测定并且至少重复一次。集合的归一化值用非线性回归计算方程分析, 得到它们相应的高于和低于 95 % 可信限 (RS1, BBN, USA) 的 IC_{50} 值。

方法 2

3H-哌唑嗪结合

使用体重在 150 - 200g 之间的雄性 Fullinsdorf 白化体大鼠。通过将除去小脑和延髓的大脑用 Polytron (10,000 转/分, 30 秒) 在 25 倍体积的冷 Tris-HCl 50mM, EDTA 10mM, PH 7.1 的缓冲液中均化制备膜。将均浆在 4 °C 以 48,000g 离心 10 分钟。将沉淀用 Polytron 悬浮在相同体积的缓冲液中, 并将均浆于 37 °C 保温 10 分钟, 离心后将沉淀在相同的缓冲液中均化, 再于 -80 °C 冷冻至少 16 小时但不超过 10 天。将用于结合测定的均浆在 37 °C 解冻, 离心并将沉淀用上述冷的 Tris-HCl 5mM, PH 7.4 缓冲液洗涤三次, 将最后的沉淀再悬浮于相同的缓冲液中, 以最终浓度 200mg 蛋白质/ml 使用。

3H - 哌唑嗪结合实验用 Tris-HCl 50mM, PH7.4 的缓冲液进行。对于替代实验使用 0.2nM 的 3H - 哌唑嗪, 用 100mM 的氯丙嗪测定非特异性结合, 在室温的培育时间为 30 分钟, 通过在 Whatmann GF/B 玻璃纤维过滤器 (Unifilter-96, Packard Zurich, 瑞士) 上过滤而停止测定。将过滤器用冷的缓冲液洗涤 5 次。过滤器上的放射性通过加入 40ml 的微闪烁 40 (microscint 40) (Canberra Packard S. A., Zurich, 瑞士) 后在 Packard Top-count 微板闪烁计数器上计算。化合物的效果用 8 个浓度的最低值测定并且至少重复一次。集合的归一化值用非线性回归计算方程分析, 得到它们相应的高于和低于 95 % 可信限 (RS1, BBN, USA) 的 IC_{50} 值。

方法 3

重组 NMDA 受体的电生理学

将编码 NMDA 受体的亚单位 NMDAR1C 和 NMDAR2A 的 cDNA 克隆(见

位的命名规则)从大鼠大脑 lgt11 cDNA 库中分离出来, 该库公开于别处 (Sigel et al., 1994, J. Biol. Chem. 269: 8204)。用于鼠大脑 NMDA 受体的亚单位 NMDAR2B 的克隆从 S. Nakanish (Kyoto, Japan) 得到。用前述方法将 cDNAs 转录, 加帽和加多聚 (A') 的尾 (Malherbe. et al. 1990, Mol. brain Res. 8: 199)。将南非蛙 (非州爪蟾) 的卵母细胞用于表达 NMDAR1C 和 NMDAR2A 亚单位或 NMDAR1C 和 NMDAR2B 的结合。将大约 3f 摩尔 (fmol) 的 1: 1 的各种 mRNA 的混合物注射到每个卵母细胞中。4 至 5 天后, 用电压夹实验 (见 Methfessel et al., 1986, Pflugers Arch, 407: 577 的卵母细胞表达和电压夹方法) 测定通过 NMDA 受体通道的离子流。将膜电势夹至 -80mV 并用含有 NMDA - 受体激动剂 L - 天冬氨酸 (Asp) 和甘氨酸 (Gly) 的改良林格溶液激活受体。选择不同的激动剂浓度用于各亚单位的组合以计算两种类型受体对不同激动剂的敏感性 (70mM Asp 加 2.5mM Gly 用于 NMDAR1C - NMDAR2A 和 15mM Asp 加 0.2mM Gly 用于 NMDAR1C-NMDAR2B)。在每 2.5 分钟内以 15 秒的间隔加激动剂, 通过卵母细胞与含有激动剂的溶液的快速融合并在每一次使用结束前立刻测定激动剂引起的放大电流。在一系列对照实验之后, 将要试验的拮抗剂加入基态林格溶液和含激动剂的溶液中, 用于卵母细胞表达 NR2A 亚单位的拮抗剂浓度是 10mmol/l , 同时用于 NR2B 表达卵母细胞的浓度为 0.1mmol/l 。每个化合物和 NMDA 受体亚型用 4 至 8 个卵母细胞进行试验, 根据达到 NMDA 受体平衡阻断电流所需的时间, 将卵母细胞暴露于化合物中 5 至 30 分钟。对于每个卵母细胞, 电流放大的降低用在使用化合物之前所测定对照电流的百分数来表示。表中的数据是这些百分数值的算术平均值。这样确定的本发明化合物的活性见下表。

表 1

化合物/实例	3H-R ₀ 25-6981 结合 IC ₅₀ (μ M)	3H-哌唑嗪 结合 IC ₅₀ (μ M)	电生理学, 被阻断 %	
			10 μ M NR1C+NR2A	0.1 μ M NR1C+NR2B
A/1	0.015	1.5	29	90
B/5	0.060	4.0		

位的命名规则)从大鼠大脑 lgt11 cDNA 库中分离出来, 该库公开于别处 (Sigel et al., 1994, J. Biol. Chem. 269: 8204)。用于鼠大脑 NMDA 受体的亚单位 NMDAR2B 的克隆从 S. Nakanish (Kyoto, Japan) 得到。用前述方法将 cDNAs 转录, 加帽和加多聚 (A') 的尾 (Malherbe. et al. 1990, Mol. brain Res. 8: 199)。将南非蛙 (非州爪蟾) 的卵母细胞用于表达 NMDAR1C 和 NMDAR2A 亚单位或 NMDAR1C 和 NMDAR2B 的结合。将大约 3f 摩尔 (fmol) 的 1: 1 的各种 mRNA 的混合物注射到每个卵母细胞中。4 至 5 天后, 用电压夹实验 (见 Methfessel et al., 1986, Pflugers Arch, 407: 577 的卵母细胞表达和电压夹方法) 测定通过 NMDA 受体通道的离子流。将膜电势夹至 - 80mV 并用含有 NMDA - 受体激动剂 L - 天冬氨酸 (Asp) 和甘氨酸 (Gly) 的改良林格溶液激活受体。选择不同的激动剂浓度用于各亚单位的组合以计算两种类型受体对不同激动剂的敏感性 (70mM Asp 加 2. 5mM Gly 用于 NMDAR1C - NMDAR2A 和 15mM Asp 加 0. 2mM Gly 用于 NMDAR1C-NMDAR2B)。在每 2. 5 分钟内以 15 秒的间隔加激动剂, 通过卵母细胞与含有激动剂的溶液的快速融合并在每一次使用结束前立刻测定激动剂引起的放大电流。在一系列对照实验之后, 将要试验的拮抗剂加入基态林格溶液和含激动剂的溶液中, 用于卵母细胞表达 NR2A 亚单位的拮抗剂浓度是 10mmol/l, 同时用于 NR2B 表达卵母细胞的浓度为 0. 1mmol/l。每个化合物和 NMDA 受体亚型用 4 至 8 个卵母细胞进行试验, 根据达到 NMDA 受体平衡阻断电流所需的时间, 将卵母细胞暴露于化合物中 5 至 30 分钟。对于每个卵母细胞, 电流放大的降低用在使用化合物之前所测定对照电流的百分数来表示。表中的数据是这些百分数值的算术平均值。这样确定的本发明化合物的活性见下表。

表 1

化合物/实 施例	3H-Ro25- 6981 结合 IC ₅₀ (μ M)	3H-哌唑嗪 结合 IC ₅₀ (μ M)	电生理学, 被阻断 %	
			10 μ M NR1C+NR2A	0. 1 μ M NR1C+NR2B
A/1	0. 015	1. 5	29	90
B/5	0. 060	4. 0		

C/9	0.010	3.5	31	88
D/10	0.040	3.0		
E/11	0.030	5.0	27	91
F/12	0.060	6.0		
G/13	0.030	9.0		
H/14	0.040	1.8		
I/22	0.040	2.5		
J/23	0.070	20.0		
K/24	0.040	30.0	10	83
L/30	0.060	7.4		
M/31	0.020	9.7	10	89
N/32	0.040	9.2	19	81
O/34	0.010	0.8		
P/35	0.003	0.26		
Q/36	0.010	5.0		
R/37	0.006	5.3	8	42
S/38	0.016	7.3		
T/39	0.009	2.3		
V/41	0.008	3.0		

在此表中各化合物是:

A (RS) - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇;

B (S) - 4 - 苄基 - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇;

C 1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 乙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇;

D 4 - (4 - 氟 - 苄基) - 1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 乙基] - 哌啶 - 4 - 醇;

- E N - (4 - {2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙氧基} 苯基) - 甲磺酰胺;
- F N - (4 - {2 - [4 - (4 - 氯 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基] - 乙氧基} 苯基) - 甲磺酰胺;
- G N - (4 - {2 - [4 - (4 - 氯 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基] - 乙氧基} 苯基) - 甲磺酰胺;
- H N - (4 - {3 - [4 - (4 - 氯 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基] - 丙氧基} 苯基) - 甲磺酰胺;
- I 1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 1 - 甲基 - 乙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇;
- J 2 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - N - (4 - 羟基 - 苯基) - 乙酰胺;
- K 2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - N - (4 - 羟基 - 苯基) - 乙酰胺;
- L (RS) - 4 - 苄基 - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苯基) - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇;
- M (RS) - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苯基) - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇;
- N (RS) - 4 - (4 - 氯 - 苄基) - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苯基) - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇;
- O 4 - 羟基 - 苯甲酸 2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] 乙酯;
- P 4 - 羟基 - 苯甲酸 3 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] 丙酯;
- Q N - [2 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 乙基] - 4 - 羟基 - 苯甲酰胺;
- R 4 - 羟基 - N - [2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙基] - 苯甲酰胺;
- S N - [3 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 丙基 -] - 4 - 羟基

T 4-羟基-N-[3-[4-羟基-4-(4-甲基-苄基)-哌啶-1-基]-丙基]-苯甲酰胺;

V (E)-1-[3-(4-羟基-苯基)-烯丙基]4-(4-甲基-苄基)-哌啶-4-醇

通过筛选被认为是 NMDA 受体亚型的选择性阻断剂的式 I 化合物-可以通过用被卵母细胞表达的克隆 NMDA 受体亚型的电生理学特性证明优选对 NMDAR-2B 亚类的选择化合物。

此处所述的式 I 化合物和其盐, 可以制成标准的药物制剂形式, 例如, 加入常用的药物辅助材料制成口服或胃肠外使用的制剂, 这些辅助材料例如是无机或有机的惰性载体材料, 如水, 明胶, 乳糖, 淀粉, 硬脂酸镁, 滑石, 植物油, 树胶, 聚亚烷基二醇等。药物制剂可以包括固体形式, 例如片剂, 栓剂, 胶囊, 或液体形式, 例如溶液, 悬浮液, 乳剂。可加入的药物辅助材料包括防腐稳定剂, 湿润剂或乳化剂, 可以改变渗透压或用作缓冲剂的盐。药物制剂也可含有其它治疗活性物质。

式 I 化合物的日服剂量根据所用的具体化合物, 所选择的服药途径和患者而变化。服用式 I 化合物的典型方法是通过口服和胃肠外服药途径。式 I 化合物的口服制剂对成人的剂量范围优选 150mg 至 1.5g/每天。式 I 化合物的胃肠外制剂对成人的剂量范围优选 5 至 500mg/每天。

下列实施例用于更详细地说明本发明。所有温度均是指摄氏度。

实施例 1

(RS)-1-[2-羟基-3-(4-羟基-苯氧基)-丙基]-4-(4-甲基-苄基)-哌啶-4-醇盐酸盐

将 (RS)-1-[3-(4-苄氧基-苯氧基)-2-羟基-丙基]-4-(4-甲基-苄基)-哌啶-4-醇(0.75g, 1.6mmol) 溶解在乙醇(20ml)和乙酸乙酯(20ml)的混合物中并在室温和大气压下在钨炭存在下氢化。过滤和蒸

的乙醇 HCl 得到 (RS) - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐 (0.38g, 58%), 为 E/Z 异构体的无色固体混合物, m. p. 93 - 96 °C 和 MS: m/e = 372.5 (M+H⁺)。

下列实施例 2 至实施例 5 的化合物用实施例 1 的一般方法制备。

实施例 2

实施例 3

标题化合物, m. p. 199 - 202 °C 和 MS: $m/e=376.4 (M+H^+)$, 从 (RS) - 1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 4 - (4 - 氟 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备。

(R)-4-苄基-1-[2-羟基-3-(4-羟基-苯氧基)-丙基]-吡啶
-4-醇盐酸盐

实施例 5

标题化合物, m. p. 122 - 125 °C, $[\alpha]_{365}^{20} = -48.0^{\circ}$ (c=1.0, 甲醇) 和 MS: m/e=358.5 (M+H⁺), 从 (S) - 4 - 苄基 - 1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇制备。

实施例 6

(RS) - 4 - 苄基 - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 硝基 - 苯氧基) - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐

将 [(4 - 硝基苯氧基) 甲基] - 环氧乙烷 (1.9g, 9.7mmol) 和 4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 (2.0g, 10.7mmol) 溶解在乙醇 (20ml) 中并回流 2 小时。蒸发溶剂后将残余物用硅胶层析 (CH₂Cl₂-MeOH, 98:2)。将粗品, 油状产物溶解在乙酸乙酯 - 乙醇 (80ml, 7:1) 并加入 1.1 当量乙醇 HCl 得到 (RS) - 4 - 苄基 - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 硝基 - 苯氧基) - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐 (3.4g, 83%), 为无色 E/Z 异构体固体混合物, m. p. 104 - 106 °C 和 MS: m/e=387.4 (M+H⁺)。

实施例 7

(RS) - N - {4 - [3 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 羟基 - 丙氧基] - 苯基} - 甲磺酰胺盐酸盐

室温下将甲磺酰氯 (0.105ml, 1.4mmol) 加入 (RS) - 1 - [3 - (4 - 氨基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 4 - 苄基 - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐 (0.5g, 1.3mmol) 的 CH₂Cl₂ (10ml) 和吡啶 (5ml) 悬浮液中。将混合物在室温下搅拌过夜, 加入水 (15ml) 和盐水 (15ml) 并将混合物用 CH₂Cl₂ (5x25ml) 萃取。合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发溶剂。残余物用硅胶层析 (乙酸乙酯 - MeOH, 96:4), 将所得油状物溶解在乙醇 (2ml) 中, 加入 1.1 当量的乙醇 HCl 和叔 - 丁基甲基醚 (50ml) 得到 (RS) - N - {4 - [3 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 2 - 羟基 - 丙氧基] - 苯基} - 甲磺酰胺盐酸盐 (0.24g, 38%), 为无色 E/Z 异构体的固体混合物, m. p. >230 °C 分解和 MS: m/e=435.4 (M+H⁺)。

4 - 苄基 - 1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 乙基] - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐

将 4 - 苄基 - 1 - [2 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 乙基] - 哌啶 - 4 - 醇 (1.35g, 3.2mmol) 溶解在 MeOH (75ml) 和 乙酸乙酯 (75ml) 的混合物中并在室温和大气压下在钯炭存在下氢化。过滤并蒸发溶剂后将残余物溶解在乙醇 (2ml) 和 乙酸乙酯 (10ml) 中。加入 1.1 当量的乙醇 HCl 得到 4 - 苄基 - 1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 乙基] - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐 (0.85g, 72%) 为无色固体, m. p. 161-163 °C 和 MS: m/e=328.3 (M+H⁺)。

下列实施例 9 至 10 的化合物根据实施例 8 的一般方法制备。

实施例 9

1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 乙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇富马酸盐 (1: 0.5)

标题化合物, m. p. 216-218 °C 和 MS: m/e=341 (M⁺), 从 1 - [2 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 乙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备。

实施例 10

4 - (4 - 氟 - 苄基) - 1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 乙基] - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐

标题化合物, m. p. 153-155 °C 和 MS: m/e=345 (M⁺), 从 1 - [2 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 乙基] - 4 - (4 - 氟 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备。

实施例 11

N - (4 - {2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙氧基} - 苄基) - 甲磺酰胺盐酸盐

将 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇 (0.35g, 1.7mmol), N - [4 -

(0.25g, 1.8mmol) 与 2-丁酮(20ml) 的混和物回流过夜。将其冷至室温, 加入 30mlH₂O 并分离出有机相。水相用乙酸乙酯萃取两次。合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发溶剂。残余物用硅胶层析(CH₂Cl₂-MeOH, 95: 5), 将得到的黄色泡沫溶解在乙醇(5ml) 和乙酸乙酯(10ml) 中。加入 1.1 当量的乙醇 HCl 得到 N-(4-{2-[4-羟基-4-(4-甲基-苄基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-苄基)-甲磺酰胺盐酸盐(0.32g, 41%), 为无色固体, m. p. >75-78 °C 分解和 MS: m/e=419.5 (M+H⁺)。

下列实施例 12 至 14 的化合物用实施例 11 的一般方法制备。

实施例 12

N-(4-{2-[4-(4-氯-苄基)-4-羟基-哌啶-1-基]-乙氧基}-苄基)甲磺酰胺盐酸盐

标题化合物, m. p. 131-134 °C 和 MS: m/e=423.4 (M+H⁺), 从 4-(4-氯-苄基)-哌啶-4-醇和 N-[4-(2-溴甲氧基)-苄基]-甲磺酰胺制备。

实施例 13

13N-(4-{2-[4-(4-氯-苄基)-4-羟基-哌啶-1-基]-乙氧基}-苄基)甲磺酰胺盐酸盐

标题化合物, m. p. 74-77 °C 和 MS: m/e=439.4 (M+H⁺), 从 4-(4-氯-苄基)-哌啶-4-醇和 N-[4-(2-溴甲氧基)-苄基]-甲磺酰胺制备。

实施例 14

N-(4-{3-[4-(4-氯-苄基)-4-羟基-哌啶-1-基]-丙氧基}-苄基)甲磺酰胺盐酸盐

标题化合物, MS: m/e=437.4 (M+H⁺), 从 4-(4-氯-苄基)-哌啶-4-醇和 N-[4-(2-溴丙氧基)-苄基]-甲磺酰胺制备。

实施例 15

基)-丙基]-哌啶-4-醇盐酸盐

将 4-苄基-1-(3-氯-2-羟基-丙基)-哌啶-4-醇 (0.5g, 1.8mmol), 4'-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-苯酚 (0.5g, 1.8mmol) 和碳酸钾 (0.36g, 2.6mmol) 与 2-丁酮 (20ml) 的混和物回流过夜。将其冷至室温, 加入 50ml H₂O 并分离出有机相。水相用乙酸乙酯萃取两次。有机相用 2N 氢氧化钠溶液洗涤后合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发溶剂。将残余物溶解在乙醇 (10ml) 和乙酸乙酯 (50ml) 中, 加入 1.1 当量的乙醇 HCl 得到 (RS)-4-苄基-1-[2-羟基-3-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苯氧基)-丙基]哌啶-4-醇盐酸盐 (0.69g, 86%), 为无色 E/Z 异构体固体混和物, m. p. 198 - 200 °C 和 MS: m/e=409.5 (M+H⁺)。

实施例 16

(RS)-4-苄基-1-[2-羟基-3-(4-咪唑-1-基-苯氧基)-丙基]-哌啶-4-醇盐酸盐

标题化合物, m. p. 104-108 °C 和 MS: m/e=408.6 (M+H⁺), 是从 4-苄基-1-(3-氯-2-羟基-丙基)-哌啶-4-醇和 4-(1-咪唑)-苯酚用实施例 15 的一般方法制备。

实施例 17

4-苄基-1-[3-(4-羟基-苯氧基)-丙基]-哌啶-4-醇盐酸盐

将 4-苄基-1-[3-(4-苄氧基-苯氧基)-丙基]-哌啶-4-醇 (0.432g, 1mmol) 溶解在 MeOH (50ml) 中并在室温和大气压下在钯炭存在下氢化。过滤并蒸发溶剂后将残余物溶解在 THF (3ml) 和乙醚 (10ml) 中, 加入 1.1 当量的乙醇 HCl 得到 4-苄基-1-[3-(4-羟基-苯氧基)-丙基]-哌啶-4-醇盐酸盐 (0.30g, 88%) 为无色固体, m. p. 64 °C 和 MS: m/e=342.3 (M+H⁺)。

下列实施例 18 至 22 的化合物用实施例 17 的一般方法制备。

实施例 18

醇盐酸盐

标题化合物, MS: $m/e=360.4 (M+H^+)$, 从 1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 丙基] - 4 - (4 - 氯 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备。

实施例 19

1 - [3 - (3 - 羟基 - 苯氧基) - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐

标题化合物, MS: $m/e=356.4 (M+H^+)$, 从 1 - [3 - (3 - 苄氧基 - 苯氧基) - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备。

实施 20

1 - [3 - (2 - 羟基 - 苯氧基) - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐

标题化合物, MS: $m/e=356.4 (M+H^+)$, 从 1 - [3 - (2 - 苄氧基 - 苯氧基) - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备。

实施 21

1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 乙基] - 4 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐

标题化合物, MS: $m/e=358.3 (M+H^+)$, 从 1 - [2 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 乙基] - 4 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备。

实施 22

1 - [2 - (4 - 羟基 - 苯氧基) - 1 - 甲基 - 乙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐

标题化合物, MS: $m/e=356.3 (M+H^+)$, 从 1 - [2 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基)

实施例 23

2 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - N - (4 - 羟基 - 苄基) - 乙酰胺盐酸盐

将 2 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苄基] - 乙酰胺 (0.454g, 1mmol) 溶解在 THF (6ml) 中并在室温和氯化四 - 正 - 丁基铵/SiO₂ (1g, 1.1mmol/g) 存在下搅拌 18 小时。将反应用 20 % NH₄Cl (20ml) 猝灭并将水相用乙酸乙酯 (3x5ml) 萃取。将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。残余物用硅胶层析 (己烷 - 乙酸乙酯 1: 1 然后乙酸乙酯), 将所得泡沫溶解在 MeOH 中并用 1N HCl (0.9ml) 处理。将溶液浓缩并将残余物在乙腈存在下回流 2 小时, 冷却后得到 2 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - N - (4 - 羟基 - 苄基) - 乙酰胺盐酸盐 (0.27g, 72%) 为无色 E/Z 异构体固体混合物, m. p. 222 - 225 °C 和 MS: m/e=341.5 (M+H⁺)。

下列实施例 24 至 27 的化合物用实施例 23 的一般方法制备。

实施例 24

2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - N - (4 - 羟基 - 苄基) - 乙酰胺盐酸盐

标题化合物, m. p. 242 - 243 °C 和 MS: m/e=355.4 (M+H⁺), 从 N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苄基] - 2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙酰胺制备。

实施例 25

2 - [4 - (4 - 氯 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基] - N - (4 - 羟基 - 苄基) - 乙酰胺盐酸盐

标题化合物, m. p. 205 - 210 °C 和 MS: m/e=375.43 (M+H⁺), 从 N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苄基] - 2 - [4 - (4 - 氯 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基] - 乙酰胺制备。

实施例 26

2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - N - (4 - 羟基 - 苄基) - 丙酰胺盐酸盐

标题化合物, m. p. 257 °C 和 MS: m/e=369.3 (M+H⁺), 从 N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苄基] - 2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 丙酰胺制备。

实施例 27

3 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - N - (4 - 羟基 - 苄基) - 丙酰胺盐酸盐

标题化合物, m. p. 140 - 145 °C 和 MS: m/e=355.4 (M+H⁺), 从 3 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苄基] - 丙酰胺制备。

实施例 28

4 - 苄基 - 1 - [2 - (4 - 羟基 - 苄氨基) - 乙基] - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐

将 2 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苄基] - 乙酰胺 (0.97g, 2.13mmol) 的 THF (5ml) 溶液滴加到在室温下的 LiAlH₄ (0.162g, 4.26mmol) 的 THF (5ml) 悬浮液中, 室温搅拌 20 小时后, 将反应混合物再回流 3 小时。将反应混合物冷却至 0 °C, 依次用 H₂O (0.2ml), 5N NaOH (0.2ml) 和 H₂O (0.6ml) 处理。蒸发 THF 后将所得固体过滤并用 CH₂Cl₂ 洗涤, 水相用 CH₂Cl₂ (3x10ml) 萃取, 将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残余物溶解在 CH₂Cl₂ (5ml) 中并在氯化四 - 正 - 丁基铵 / SiO₂ (0.5g, 0.55mmol, 1.1mmol/g) 存在下搅拌。室温放置 4 小时后, 将反应应用 20 % NH₄Cl (15ml) 猝灭并将水相用乙酸乙酯 (2x5ml) 萃取。将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。残余物用硅胶层析 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1 然后 4:1), 将所得泡沫溶解在 MeOH 中并用 1N HCl (0.6ml) 处理。将溶液浓缩并将残余物

- 乙基]-哌啶-4-醇盐酸盐(0.045g, 5.3%)为米黄色固体, m. p. 130 - 140 °C 和 MS: m/e=327.4 (M+H⁺)。

实施例 29

4-苄基-1-[3-(4-羟基-苯氨基)-丙基]-哌啶-4-醇盐酸盐

将 3-(4-苄基-4-羟基-哌啶-1-基)-N-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-苯基]-丙酰胺(0.71g, 1.51mmol)的 THF(4ml)溶液滴加到在 0 °C 的 LiAlH₄(0.115g, 3.02mmol)的 THF(4ml)悬浮液中, 将反应混合物室温搅拌 30 分钟后, 将反应混合物冷却至 0 °C, 并用 H₂O(5ml)小心地将反应猝灭。用 H₂O(20ml)稀释后, 依次用 2N HCl 和饱和 NaHCO₃ 处理。水相用 CH₂Cl₂(3x10ml)萃取, 将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。残余物用硅胶层析(CH₂Cl₂-MeOH 9:1 然后 4:1), 将所得泡沫溶解在 MeOH 中并用过量 HCl/乙醚处理。将溶液浓缩并将残余物溶解在 EtOH 中。加入乙醚后得到 4-苄基-1-[3-(4-羟基-苯氨基)-丙基]-哌啶-4-醇盐酸盐(0.160g, 26%)为米黄色固体, m. p. 213 - 216 °C 和 MS: m/e=341.5 (M+H⁺)。

实施例 30

(RS)-4-苄基-1-[2-羟基-3-(4-羟基-苯基)-丙基]-哌啶-4-醇盐酸盐

将 (RS)-4-环氧乙烷基甲基-苯酚(0.12g, 0.8mmol)溶解在 MeOH(3ml)中并在 4-苄基-4-羟基-哌啶(0.19g, 1.0mmol)存在下回流 3 小时。将反应混合物浓缩并将残余物用硅胶层析(CH₂Cl₂-MeOH 19:1, 然后 9:1, 然后 4:1), 将所得白色泡沫溶解在 MeOH(3ml)中并用 1N HCl(0.5ml)处理。将溶液浓缩并将残余物溶解在 MeOH(2ml)中。加入乙醚后得到 (RS)-4-苄基-1-[2-羟基-3-(4-羟基-苯基)-丙基]-哌啶-4-醇盐酸盐(0.112g, 37%)为 E/Z 异构体的白色固体混合物, m. p. 135 - 136 °C 和 MS: m/e=341 (M⁺)。

下列实施例 31 至 32 的化合物用实施例 30 的一般方法制备。

实施例 31

(RS) - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苯基) - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐

标题化合物, m. p. 196 - 197 °C 和 MS: m/e=355 (M⁺), 从 (RS) - 4 - 环氧乙烷基甲基 - 苯酚和 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备。

实施例 32

(RS) - 4 - (4 - 氯 - 苄基) - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 羟基 - 苯基) - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐

标题化合物, m. p. 172 - 174 °C 和 MS: m/e=376.4 (M+H⁺), 从 (RS) - 4 - 环氧乙烷基甲基 - 苯酚和 4 - (4 - 氯 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备。

实施例 33

1 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 3 - (4 - 羟基 - 苯基) - 丙烷 - 2 - 酮盐酸盐

将 1 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 3 - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 丙烷 - 2 - 酮 (0.400g, 0.88mmol) 溶解在 THF (4ml) 中并在室温和 1N 氯化四 - 正 - 丁基铵 (1ml, 1mmol) 存在下搅拌 16 小时。将反应用 20 % NH₄Cl (15ml) 猝灭并将水相用乙酸乙酯 (3x20ml) 萃取。将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。残余物用硅胶层析 (乙酸乙酯), 将所得黄色油状物溶解在 MeOH (2ml) 中并用 1N HCl (0.5ml) 处理。将溶液浓缩并将残余物溶解在异丙醇中然后加入乙醚得到 1 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 3 - (4 - 羟基 - 苯基) - 丙烷 - 2 - 酮盐酸盐 (0.120g, 36%) 为白色固体, m. p. 180 - 181 °C 和 MS: m/e=340.3 (M+H⁺)。

实施例 34

4 - 羟基 - 苯甲酸 2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基]

将 4 - 苄氧基 - 苯甲酸 2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] 乙酯 (0.63g, 1.37mmol) 溶解在 THF (12ml) 中并在 Pd/C (10%) 存在下在氢气压下回流 8 小时。过滤催化剂并蒸发溶剂后将残余物用乙酸乙酯 (15ml) 结晶。将所得白色固体溶解在 THF (10) 中并加入饱和的 HCl 乙醚溶液得到 4 - 羟基 - 苯甲酸 2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] 乙酯盐酸盐 (0.2g, 37 %) 为无色 E/Z 异构体固体混合物, m. p. 151 - 152 °C 和 MS: m/e=370.3 (M+H⁺)。

下列实施例 35 的化合物用实施例 34 的一般方法制备。

实施例 35

4 - 羟基 - 苯甲酸 3 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] 丙酯盐酸盐 (1:1)

标题化合物, m. p. 178 - 179 °C 和 MS: m/e=384.3 (M+H⁺), 从 4 - 苄氧基 - 苯甲酸 3 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] 丙酯制备。

实施例 36

N - [2 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 乙基] 4 - 羟基 - 苯甲酰胺

将钨炭 (10%, 150mg) 加入 4 - 苄氧基 - N - [2 - (4 - 羟基 - 4 - 苄基 - 哌啶 - 1 - 基) - 乙基] - 苯甲酰胺 (500mg, 1.12mmol) 的乙酸 (20ml) 溶液中。3 小时后氢化完全。用硅藻土过滤除去催化剂并蒸发溶剂。加入碳酸氢钠 (10% 水溶液, 2ml) 并用二氯甲烷萃取得到 N - [2 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 乙基] - 4 - 羟基 - 苯甲酰胺 (399mg, 95%), 为浅黄色固体。

实施例 37

乙基] - 苯甲酰胺盐酸盐 (1:1)

将钨炭(10%, 145mg)加入 4 - 苄氧基 - N - [2 - (4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基) - 乙基] - 苯甲酰胺(780mg, 1.7mmol)的乙酸(20ml)溶液中。4 小时后氢化完全。用硅藻土过滤除去催化剂并蒸发溶剂。加入碳酸氢钠(10%水溶液, 2ml), 水相用二氯甲烷萃取。将有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤并蒸发。将残余物溶解在二氯甲烷(3ml)中并加入饱和 HCl 乙醚溶液。将沉淀过滤得到 4 - 苄氧基 - N - [2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基) - 乙基] - 苯甲酰胺盐酸盐(1:1) (460mg, 67%), 为白色固体。MS: $m/e=369$ ($M+H$)⁺。

实施例 38

N - [3 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 丙基] - 4 - 羟基 - 苯甲酰胺

将钨炭(10%, 50mg)加入 N - [3 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 丙基] - 4 - 苄氧基 - 苯甲酰胺(185mg, 0.4mmol)的乙酸(5ml)溶液中。4 小时后氢化完全。用硅藻土过滤除去催化剂并蒸发溶剂。加入碳酸氢钠(10%水溶液, 2ml), 水相用二氯甲烷萃取。将有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤并蒸发得到 N - [3 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 丙基] - 4 - 羟基 - 苯甲酰胺(130mg, 87%), 为白色固体。MS: $m/e=369$ ($M+H$)⁺。

实施例 39

4 - 羟基 - N - [3 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基) - 丙基] - 苯甲酰胺

将钨炭(10%, 50mg)加入 4 - 苄氧基 - N - [3 - [4 - 羟基 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 丙基] - 苯甲酰胺(220mg, 0.46mmol)的乙酸(5ml)

碳酸氢钠(10%水溶液, 2ml), 水相用二氯甲烷萃取。将有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤并蒸发得到 4 - 羟基 - N - [3 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 丙基] - 苯甲酰胺 (178mg, 73%), 为白色固体。MS: $m/e=383 (M+H)^+$ 。

实施例 40

4 - 羟基 - N - [2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙基] - N - 甲基 - 苯甲酰胺

将钨炭(10%, 60mg)加入 4 - 苄氧基 - N - [2 - [4 - 羟基 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙基] - N - 甲基 - 苯甲酰胺(226mg, 0.48mmol) 的乙酸(6ml)溶液中。4 小时后氢化完全。用硅藻土过滤除去催化剂并蒸发溶剂。加入碳酸氢钠(10%水溶液, 2ml), 水相用二氯甲烷萃取。将有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤并蒸发得到 4 - 羟基 - N - [2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙基] - N - 甲基 - 苯甲酰胺(135mg, 74%), 为白色固体。MS: $m/e=383 (M+H)^+$ 。

实施例 41

(E) - 1 - [3 - (4 - 羟基 - 苄基) - 烯丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

在氢化铝锂(324mg, 3.0eq)和 THF(50ml)的悬浮液中在室温和氩气下, 缓缓加入 (E) - 1 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 3 - (4 - 羟基 - 苄基) - 丙酮(1.0g, 2.85mmol) 的 THF(10ml) 溶液。搅拌 5 小时后, 小心加入 20 % 的氯化铵溶液(20ml), 水相用二氯甲烷萃取。将有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤并蒸发。将油状残余物用色谱纯化(硅胶, 二氯甲烷 - 甲醇 - 25 % 氨水 140: 10: 1)得到 (E) - 1 - [3 - (4 - 羟基 - 苄基)

沫。MS: $m/e=338 (M+H)^+$ 。

合成中间体:

实施例 42

4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 甲酸乙酯

将 1 - 乙氧基羰基 - 4 - 哌啶酮 (39ml, 0.26) 的乙醚 (150ml) 溶液在室温下滴加到由 4 - 甲基 - 苄基溴化物 (237mg, 1.28mol) 和 Mg (3.12g, 1.28mol) 制备的乙醚 (300ml) 溶液中。在室温搅拌 45 分钟然后再将混合物回流 5 小时。冷却至 0 °C。用乙醚 (700ml) 稀释并用饱和氯化铵 (ammoniumhydrochloride) 溶液 (200ml) 和水 (350ml) 水解。用硅藻土过滤除去可溶性材料, 将残余物用乙醚 (2x500ml) 洗涤两次并分离出有机相。水相用乙醚萃取, 合并有机相, 用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发溶剂, 将残余物用硅胶层析 (己烷 - 乙酸乙酯, 2 : 1) 得到 4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 甲酸乙酯 (70.5g, 99%), 为黄色油状物, MS: $m/e=278 (M+H)^+$ 。

下列实施例 35 的化合物用实施例 34 的一般方法制备。

实施例 43

4 - (4 - 氟 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 甲酸乙酯

标题化合物从 1 - 乙氧基羰基 - 4 - 哌啶酮和 4 - 氟 - 苄基溴化物制备。

实施例 44

4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

将 4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 甲酸乙酯

液回流 2 天。加入氢氧化钠 (20g, 0.50mol) 再回流 1 天, 冷却至室温并蒸发溶剂。将残余物用 CH_2Cl_2 (700ml) 和水 (11) 溶解, 分离出有机相并将水相用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机相, 用 MgSO_4 干燥并蒸发溶剂, 将残余物用正己烷结晶得到 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇 (34g, 66%), 为浅白色固体, m. p. 118-121 °C 和 MS: m/e=206 (M⁺)。

制备实施例 37 至 38 的化合物用实施例 36 的一般方法。

实施例 45

4 - (4 - 氟 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

标题化合物从 4 - (4 - 氟 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 甲酸乙酯制备。

实施例 46

4 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

标题化合物从 4 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 甲酸乙酯制备。

实施例 47

(R) - {[4 - (苄基甲氧基) 苄氧基] 甲基} - 环氧乙烷

将氯化苄醯单苄醚 (1.7g, 8.5mmol) 和氯化四甲基铵 (0.19g, 1.7mmol) 的 (S) - 表氯乙醇 (epichlorohydrine) (2.0ml, 25.5mmol) 室温搅拌 4 天。加入 H_2O (30ml) 和 CH_2Cl_2 (50ml), 分离出有机相, 将水相用 CH_2Cl_2 萃取两次。

3 : 1) 得到 (R) - {[4 - (苯基甲氧基) 苯氧基] 甲基} - 环氧乙烷 (1.1g, 50%), 为无色固体, m. p. 70-73 °C, $[\alpha]_D^{20} = -8.1^\circ$ (c=1.0, 甲醇) 和 MS: m/e=256 (M⁺).

实施例 48

(RS) - 1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐

将 (RS) - 1 - 氯 - 3 - [4 - (苄氧基) 苯氧基] - 2 - 丙醇 (1.0g, 3.4mmol), 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇 (0.70g, 3.4mmol) 和 碳酸钾 (0.50g, 3.6mmol) 的 2 - 丁酮混合物回流 2 天。将其冷却至室温, 加入 50ml H₂O 并分离出有机相。水相用乙酸乙酯萃取两次。合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发溶剂。将残余物用硅胶层析 (CH₂Cl₂-MeOH, 98 : 2) 得到 (RS) - 1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐 ((0.75g, 48%) 为无色固体。 MS: m/e=462.5 (M+H⁺) .

制备实施例 41 至 42 的化合物用实施例 40 的一般方法。

实施例 49

(RS) - 4 - 苄基 - 1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇

标题化合物从 (RS) - 1 - 氯 - 3 - [4 - (苄氧基) 苯氧基] - 2 - 丙醇和 4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶制备。

实施例 50

(RS) - 1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 4 - (4 - 氯 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

标题化合物, MS: m/e=466.5 (M+H⁺) 从 (RS) - 1 - 氯 - 3 - [4 - (苄氧基) 苯氧基] - 2 - 丙醇和 4 - (4 - 氯 - 苄基) - 哌啶 4 - 醇 (实施例 37) 制

实施例 51

(R) - 4 - 苄基 - 1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇

将(R) - {[4 - (苯基甲氧基) 苯氧基] 甲基} - 环氧乙烷(0.55g, 2.2mmol)和4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶(0.49g, 2.4mmol)溶解在乙醇(10ml)中并回流2小时。蒸发溶剂后将残余物用硅胶层析(乙酸乙酯-MeOH, 9: 1)得到(R) - 4 - 苄基 - 1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇 ((0.85g, 88%) 为无色油状物。MS: m/e=448.5 (M+H⁺) 。

实施例 52

(S) - 4 - 苄基 - 1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇

将(S) - {[4 - (苯基甲氧基) 苯氧基] 甲基} - 环氧乙烷(0.55g, 2.2mmol)和4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶(0.49g, 2.4mmol)溶解在乙醇(10ml)中并回流2小时。蒸发溶剂后将残余物用硅胶层析(乙酸乙酯-MeOH, 9: 1)得到(S) - 4 - 苄基 - 1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇 (0.89g, 92%) 为无色油状物。MS: m/e=448.5 (M+H⁺) 。

实施例 53

(RS) - 1 - [3 - (4 - 氨基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 4 - 苄基 - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐

将(RS) - 4 - 苄基 - 1 - [2 - 羟基 - 3 - (4 - 硝基 - 苯氧基) - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐(3.0g, 7.1mmol)溶解在乙醇(250ml)和甲醇(80ml)混合物中在室温和大气压下在钯炭存在下氢化。过滤并蒸发溶剂后将残余物溶解在乙醇(20ml)和乙酸乙酯(40ml)中得到(RS) - 1 - [3 - (4 - 氨基 - 苯氧基) - 2 - 羟基 - 丙基] - 4 - 苄基 - 哌啶 - 4 - 醇盐酸盐(2.5g, 90%)为

实施例 54

4 - 苄基 - 1 - (3 - 氯 - 2 - 羟基 - 丙基) - 哌啶 - 4 - 醇

将外消旋表氯乙醇 (2.5ml, 31mmol) 溶解在乙醚 (10ml) 中并在室温下加到 4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 (6.0g, 31mmol) 的乙醚 (40ml) 和 CH_2Cl_2 (40ml) 悬浮液中。将混合物室温搅拌过夜, 加入水 (50ml) 和 CH_2Cl_2 (50ml) 后分离出有机相。水相用 CH_2Cl_2 萃取, 合并有机相, 用 Na_2SO_4 干燥并蒸发溶剂。将残余物用硅胶层析 (乙酸乙酯-MeOH, 9: 1) 得到 4 - 苄基 - 1 - (3 - 氯 - 2 - 羟基 - 丙基) - 哌啶 - 4 - 醇 (1.0g, 13%) 为无色固体。m. p. 194 - 195 °C 和 MS: $m/e = (M+H^+)$ 。

实施例 55

4 - 苄基 - 1 - [2 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 乙基] - 哌啶 - 4 - 醇

将 4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 (0.62g, 3.3mmol), 1 - (2 - 溴乙氧基) - 4 - (苯基甲氧基) - 苯 (1.0g, 3.3mmol) 和碳酸钾 (0.9g, 6.5mmol) 在 2 - 丁酮 (15ml) 的混合物回流过夜。冷至室温, 加入 30ml 水并分离出有机相。水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用 Na_2SO_4 干燥并蒸发溶剂得到黄色固体 4 - 苄基 - 1 - [2 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 乙基] - 哌啶 - 4 - 醇 (1.35g, 99%)。MS: m/e 418.4 ($M+H^+$)。

实施例 48 至 55 的化合物用实施例 47 的一般方法制备。

实施例 56

1 - [2 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 乙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

标题化合物, MS: $m/e = 432.6 (M+H^+)$, 是从 1 - (2 - 溴甲氧基) - 4 - (苄氧基) - 苯和 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备的。

1 - [2 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 乙基] - 4 - (4 - 氟 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

标题化合物, MS: $m/e = 436.5 (M+H^+)$, 是从 1 - (2 - 溴甲氧基) - 4 - (苄氧基) - 苯和 4 - (4 - 氟 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备的。

实施例 58

4 - 苄基 - 1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 丙基] - 哌啶 - 4 - 醇

标题化合物, MS: $m/e = 432.6 (M+H^+)$, 是从 1 - (2 - 溴丙氧基) - 4 - (苄氧基) - 苯和 4 - 苄基 - 哌啶 - 4 - 醇制备的。

实施例 59

1 - [3 - (4 - 苄氧基 - 苯氧基) - 丙基] - 4 - (4 - 氟 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

标题化合物, MS: $m/e = 450.5 (M+H^+)$, 是从 1 - (3 - 溴丙氧基) - 4 - (苄氧基) - 苯和 4 - (4 - 氟 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备的。

实施例 60

1 - [3 - (3 - 苄氧基 - 苯氧基) - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

标题化合物, MS: $m/e = 446.5 (M+H^+)$, 是从 1 - (3 - 溴丙氧基) - 3 - (苄基甲氧基) - 苯和 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备的。

实施例 61

1 - [3 - (2 - 苄氧基 - 苯氧基) - 丙基] - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

- 2 - (苄氧基) - 苯和 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备的。

实施例 62

1 - [2 - (4 - 苄氧基 - 苄氧基) - 乙基] - 4 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

标题化合物, MS: $m/e = 448.5 (M+H^+)$, 是从 1 - (2 - 溴乙氧基) - 4 - (苄氧基) - 苯和 4 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备的。

实施例 63

1 - [2 - (4 - 苄氧基 - 苄氧基) - 乙基] - 4 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

标题化合物, MS: $m/e = 446.4 (M+H^+)$, 是从甲磺酸 2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 1 - 甲基乙酯和 4 - 苄氧基 - 苯酚制备的。

实施例 64

2 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 乙酰胺

将 N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - 氯 - 乙酰胺 (1.14g, 3.8mmol) 溶解在 DMF (12ml) 中并在室温及三乙胺 (0.79ml, 5.7mmol) 和 4 - 苄基 - 4 - 羟基哌啶 (0.87g, 4.56mmol) 存在下搅拌 19 小时。将反应混合物浓缩, 再溶解在 CH_2Cl_2 并用 H_2O (2x30ml) 洗涤。将有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物用硅胶层析 (己烷 - 乙酸乙酯, 1:1 然后乙酸乙酯) 得到 2 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 乙酰胺 (1.32g, 78%) 为黄色固体, m. p. 105-108

制备实施例 57 至 60 的化合物用实施例 56 的一般方法。

实施例 65

N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - [4 - 羟基 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙酰胺

标题化合物, m. p. 136-138 °C 和 MS: $m/e = 468 (M^+)$, 是从 N - [4 - (叔 - 丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - 氯 - 乙酰胺和 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备的。

实施例 66

N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - [4 - (4 - 氯 - 苄基) - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基] - 乙酰胺

标题化合物, m. p. 135-136 °C 和 MS: $m/e = 489.4 (M^+)$, 是从 N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - 氯 - 乙酰胺和 4 - (4 - 氯 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备的。

实施例 67

(RS) - N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 丙酰胺

标题化合物, m. p. 134-138 °C 和 MS: $m/e = 483.3 (M+H^+)$, 是从 (RS) - N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - 氯 - 丙酰胺和 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备的。

实施例 68

3 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 丙酰胺

标题化合物, MS: $m/e = 468 (M^+)$, 是从 N - [4 - (叔 - 丁基 - 二甲

备的。

实施例 69

N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - 氯 - 乙酰胺

将 4 - (叔 - 丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯胺 (2.23g, 10mmol) 溶解在丙酮 (25ml) 中, 加入 Na_2CO_3 (3.2g, 30mmol) 后, 滴加氯代乙酰氯 (0.96ml, 12mmol), 保持室温 1 小时后将反应用 H_2O (100ml) 猝灭并将水相用 CH_2Cl_2 (3x10ml) 萃取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物用硅胶层析 (己烷 - 乙酸乙酯, 9: 1, 然后己烷 - 乙酸乙酯 4: 1) 得到 N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - 氯 - 乙酰胺 (2.55g, 71%) 为无色固体, m. p. 107-108 °C 和 MS: $m/e=299$ (M^+)。

制备实施例 62 至 63 的化合物用实施例 61 的一般方法。

实施例 70

(RS) - N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - 氯 - 丙酰胺

标题化合物, m. p. 74 - 75 °C 和 MS: $m/e = 313$ (M^+), 是从 4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯胺和 (RS) - 2 - 氯丙酰氯制备的。

实施例 71

N - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 3 - 氯 - 丙酰胺

标题化合物, m. p. 126 °C 和 MS: $m/e = 313$ (M^+), 是从 4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯胺和 3 - 氯丙酰氯制备的。

实施例 72

4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯胺

将叔丁基 - 二甲基 - (4 - 硝基 - 苯氧基) - 硅烷 (7.3g, 2.9mmol) 溶解在 MeOH (75ml) 中并在室温和大气压下在钨炭 (10%, E101N/D) 存在下氢化 1 小时。过滤催化剂并蒸发溶剂得到 4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯胺 (6.4g, 99%) 为浅黄色油状物, MS: $m/e = 223 (M^+)$ 。

实施例 73

叔丁基 - 二甲基 - (4 - 硝基 - 苯氧基) - 硅烷

将 4 - 硝基苯酚 (5.6g, 40mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (200ml) 中并在叔丁基二甲基 - 甲硅烷基氯化物 (7.8g, 52mmol), 4 - 二甲基氨基吡啶 (0.1g, 0.8mmol) 和三乙胺 (7.2ml, 52mmol) 存在下在室温搅拌。室温 30 分钟后将反应混合物用 H_2O (2x200ml) 洗涤并将所得水相用 CH_2Cl_2 (100ml) 萃取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物用硅胶层析 (己烷 - 乙醚, 9:1) 得到叔丁基 - 二甲基 - (4 - 硝基 - 苯氧基) - 硅烷 (10g, 100%) 为黄色固体, m. p. 36-38 °C 和 MS: $m/e = 253 (M^+)$ 。

实施例 74

1 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 吡啶 - 1 - 基) - 3 - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 丙烷 - 2 - 酮

在 -78 °C 往草酰氯 (0.28ml, 3.3mmol) 的 CH_2Cl_2 (4ml) 溶液中滴加 DMSO (0.47ml, 6.6mmol)。30 分钟后加入 (RS) - 4 - 苄基 - 1 - {3 - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - 羟基 - 丙基} - 吡啶 - 4 - 醇 (0.75g, 1.65mmol) 的 CH_2Cl_2 (4ml) 溶液。在 -78 °C 再过 1 小时之后, 加入三乙胺 (1.8ml, 13.2mmol) 并将反应混合物缓慢加热至室温。1 小时后, 加入 20 % 的 NH_4Cl (15ml) 溶液, 将所得水相用 CH_2Cl_2 (3x30ml) 萃取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物用硅胶层析 (己烷 - 乙酸乙酯, 1:

- (叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-苯基]-丙烷-2-酮(0.4g, 54%), 为黄色油状物, 和 MS: $m/e = 454.5 (M+H^+)$ 。

实施例 75

(RS) - 4 - 苄基 - 1 - {3 - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - 羟基 - 丙基} - 哌啶 - 4 - 醇

将 (RS) - 叔丁基 - 二甲基 - (4 - 环氧乙烷基甲基 - 苯氧基) 硅烷 (0.62g, 2.34mmol) 溶解在 MeOH (8ml) 中 在室温和 4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 吡啶 (0.9g, 4.68mmol) 存在下搅拌过夜。将反应混合物浓缩并将残余物用硅胶层析(己烷-乙酸乙酯, 1: 1 然后 CH₂Cl₂ - MeOH 19: 1) 得到 (RS) - 4 - 苄基 - 1 - {3 - [4 - (叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷氧基) - 苯基] - 2 - 羟基 - 丙基} - 哌啶 - 4 - 醇 (0.95g, 90%), 为黄色油状物, 和 MS: $m/e = 456.5 (M+H^+)$ 。

实施例 76

(RS) - 叔丁基 - 二甲基 - (4 - 环氧乙烷基甲基 - 苯氧基) - 硅烷

将 (RS) - 4 - 环氧乙烷基甲基 - 苯酚 (1g, 6.66mmol) 溶解在 CH₂Cl₂ (50ml) 中并在室温和叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物 (1.3g, 8.66mmol), 4 - 二甲基 - 氨基吡啶 (0.018g, 0.15mmol) 和三乙胺 (1.2ml, 8.66mmol) 存在下搅拌。在室温 22 小时后将反应混合物用 H₂O (2x100ml) 洗涤并将所得水相用 CH₂Cl₂ (100ml) 萃取。将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残余物用硅胶层析(己烷-乙酸乙酯, 9: 1) 得到 (RS) - 叔丁基 - 二甲基 - (4 - 环氧乙烷基甲基 - 苯氧基) - 硅烷 (1.44g, 82%), 为黄色油状物, 和 MS: $m/e = 264 (M^+)$ 。

实施例 77

(RS) - 4 - 环氧乙烷基甲基 - 苯酚

NaHCO₃ (8.4g, 99.5mmol) 后, 滴加 70% 的间-氯过苯甲酸 (18g, 73mmol)。室温 6 小时后, 加入 NaHCO₃ (8.4g, 99.5mmol) 后再分批加入 70% 的间-氯过苯甲酸 (18g, 73mmol)。17 小时后将反应混合物用饱和 NaHCO₃ (200ml) 洗涤并将所得水相用 CH₂Cl₂ (3x10ml) 萃取。将合并的有机相用饱和 Na₂S₂O₃ (2x100ml) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残余物用硅胶层析 (己烷-乙酸乙酯, 9:1 然后 1:1) 得到 (RS)-4-环氧乙烷基甲基-苯酚 (3.77g, 38%) 为黄色固体, m. p. 54-57 °C 和 MS: m/e = 150 (M⁺)。

实施例 78

4-烯丙基苯酚

在 -78 °C 往 4-烯丙基茴香醚 (14.6ml, 95mmol) 的 CH₂Cl₂ (300ml) 溶液中滴加 BBr₃ (100ml, 0.1mol, 1mol/l CH₂Cl₂)。将反应混合物加热至室温。1 小时后将反应混合物冷却至 0 °C 并用 H₂O (90ml) 缓慢猝灭。将所得水相用 CH₂Cl₂ (2x100ml) 萃取。将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残余物用硅胶层析 (己烷-乙酸乙酯, 9:1) 得到 4-烯丙基苯酚 (11.3g, 89%) 为紫色油状物 MS: m/e = 134 (M⁺)。

实施例 79

4-苄氧基-苯甲酸 2-[4-羟基-4-(4-甲基-苄基)-哌啶-1-基]-乙酯

将 4-苄氧基苯甲酸 (0.685g, 3mmol) 溶解在 DMF (6ml) 中, 分批加入 1, 1'-羰基二咪唑 (0.58g, 3.6mmol)。将反应混合物加热至 55 - 56 °C 20 分钟。然后冷却至室温。加入 1-(2-羟基-乙基)-4-(4-甲基苄基) 吡啶-4-醇 (0.78g, 3.3mmol) 的 DMF (2ml) 溶液。将反应混合物在室温搅拌 23 小时并于 60 °C 搅拌 4 小时。加入 H₂O (50ml), 然后加入 CH₂Cl₂。将有机相用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残余物用硅胶层析 (CH₂Cl₂

- 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙酯 (0.65g, 47%) 为无色固体, m. p. 102 °C 和 MS: $m/e = 460.3 (M+H^+)$ 。

下列实施例 72+aaa 的化合物用实施例 71+aaa 的一般方法制备。

实施例 80

4 - 苄氧基 - 苯甲酸 3 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 丙酯

标题化合物, MS: $m/e = 474.4 (M+H^+)$, 从 1 - (3 - 羟基 - 丙基) - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇制备。

实施例 81

1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

将含有 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇 (5.1g, 25mmol), 2 - 溴乙醇 (1.8ml, 25mmol) 和 K_2CO_3 (5.2g, 37.5mmol) 的 2 - 丁酮 (120ml) 溶液回流 22 小时。加入 H_2O (30ml) 并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物用硅胶层析 (CH_2Cl_2 - MeOH 9: 1 + NH_4OH (1%)) 得到 1 - (2 - 羟基 - 乙基) - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇 (4.3g, 73%) 为黄色油状物, MS: $m/e = 235.3 (M^+)$ 。

下列实施例 74+aaa 的化合物用实施例 73+aaa 的一般方法制备。

实施例 82

1 - (3 - 羟基丙基) - 4 - (4 - 甲基苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

标题化合物, MS: $m/e = 263.3 (M^+)$, 从 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇和 3 - 溴 - 1 - 丙醇制备。

实施例 83

将 4 - 苄氧基苯甲酸 (20g, 87.6mmol), 1, 1 - 羰基二咪唑 (14.9g, 91.8mmol) 和 DMF (80ml) 的溶液在 50 °C 搅拌 1 小时。将溶液冷却至 0 °C, 加入乙醇胺 (25% 水溶液, 81.2g)。45 分钟后, 将沉淀过滤得到 4 - 苄氧基 - N - (2 - 羟基 - 乙基) - 苯甲酰胺 (22.49g, 94.5%), 为白色固体, MS: $m/e = 271 (M^+)$ 。

实施例 84

4 - 苄氧基 - N - (2 - 氯 - 乙基) - 苯甲酰胺

将光气鼓入 4 - 苄氧基 - N - (2 - 羟基 - 乙基) - 苯甲酰胺 (22.49g, 82.8mmol) 的二噁烷 (130ml) 悬浮液中直至所有的不溶性材料溶解。将过量的光气用二氧化碳蒸汽除去。减压除去溶剂, 将残余物在 100 °C 干燥 1 小时。粗品用乙酸乙酯重结晶得到 4 - 苄氧基 - N - (2 - 氯 - 乙基) - 苯甲酰胺 (16.3g, 68%)。

实施例 85

4 - 苄氧基 - N - [2 - (4 - 羟基 - 4 - 苯基 - 哌啶 - 1 - 基) - 乙基] - 苯甲酰胺

将 4 - 苄氧基 - N - (2 - 氯 - 乙基) 苯甲酰胺 (2.1g, 7.25mmol), 4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 (1.386g, 7.25mmol), 碳酸钾 (2.0g, 14.5mmol) 和 2 - 丁酮 (40ml) 的混合物在 60 °C 搅拌 15 小时。加入水后, 将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤和蒸发。将残余物用色谱纯化 (硅胶, 二氯甲烷/甲醇从 95: 5 至 9: 1) 得到 4 - 苄氧基 - N - [2 - (4 - 羟基 - 4 - 苯基 - 哌啶 - 1 - 基) - 乙基] - 苯甲酰胺 (680mg, 21%) 为浅黄色固体。MS: $m/e = 445 (M+H)^+$ 。

实施例 86

- 乙基] - 苯甲酰胺

将 4 - 苄氧基 - N - (2 - 氯 - 乙基) - 苯甲酰胺 (2.0g, 6.9mmol), 4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 (1.06g, 5.18mmol), 碳酸钾 (1.43g, 10.35mmol) 和 2 - 丁酮 (40ml) 的混合物在 60 °C 搅拌 15 小时。加入水后, 将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤和蒸发。将残余物用色谱纯化 (硅胶, 二氯甲烷 - 甲醇从 95: 5 至 9: 1) 得到 4 - 苄氧基 - N - [2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙基] - 苯甲酰胺 (445mg, 19%) 为浅黄色固体。MS: $m/e = 459 (\text{M}+\text{H})^+$.

实施例 87

4 - 苄氧基 - N - (3 - 氯 - 丙基) - 苯甲酰胺

将 4 - 苄氧基苯甲酸 (5.0g, 21.9mmol), 1, 1 - 羰基二咪唑 (3.6g, 1.05eq.) 和 DMF (50ml) 在 50 °C 搅拌 1 小时。冷却至室温后, 加入 3 - 氯丙胺盐酸盐 (3.4g, 26.1mmol) 和碳酸钠 (3.5g, 32.0mmol) 并搅拌 45 分钟。加入水后, 将混合物用乙醚萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤和蒸发得到 4 - 苄氧基 - N - (3 - 氯 - 丙基) - 苯甲酰胺 (5.44g, 85%) 为白色固体。MS: $m/e = 304 (\text{M}+\text{H})^+$.

实施例 88

N - [3 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 丙基] - 4 - 苄氧基 - 苯甲酰胺

将 4 - 苄氧基 - N - (3 - 氯 - 丙基) - 苯甲酰胺 (0.5g, 1.64mmol), 4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 (0.315g, 1.65mmol), 碳酸钾 (0.45g, 3.29mmol) 和 2 - 丁酮 (10ml) 的混合物在 60 °C 搅拌 48 小时。加入水后, 将混合物用乙酸

胶，二氯甲烷-甲醇从 95: 5 至 9: 1) 得到 N - [3 - (4 - 苄基 - 4 - 羟基 - 哌啶 - 1 - 基) - 丙基] - 4 - 苄氧基 - 苯甲酰胺 (185mg, 25%) 为浅黄色固体。MS: $m/e = 459 (M+H)^+$ 。

实施例 89

4 - 苄氧基 - N - [3 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 丙基] - 苯甲酰胺

将 4 - 苄氧基 - N - (3 - 氯 - 丙基) - 苯甲酰胺 (0.5g, 1.64mmol), 4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 (0.34g, 1.65mmol), 碳酸钾 (0.45g, 3.29mmol) 和 2 - 丁酮 (10ml) 的混合物在 60 °C 搅拌 48 小时。加入水后, 将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤和蒸发。将残余物用色谱纯化 (硅胶, 二氯甲烷-甲醇从 95: 5 至 9: 1) 得到 4 - 苄氧基 - N - [3 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 丙基] - 苯甲酰胺 (220mg, 28%) 为浅黄色固体。MS: $m/e = 473 (M+H)^+$ 。

实施例 90

1 - (2 - 甲基氨基 - 乙基) - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇

将 4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 (1.56g, 7.6mmol), 碳酸钠 (0.89g, 8.4mmol), N - 甲基 - 氯 - 乙酰胺和丙酮 (14ml) 在室温搅拌 48 小时。蒸发溶剂后, 往浆液中加入水, 水层用乙醚萃取, 将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤和蒸发并将所得残余物用乙醚研制得到 1.3g 白色晶体物质。然后将其在搅拌下分批加入 0 °C 的氢化铝锂 (350mg, 9.2mmol) 的 THF (30ml) 溶液。室温搅拌过夜后, 加热至回流温度 1 小时, 将反应冷却至 0 °C 并小心加入水, 15 % 氢氧化钠, 又加水 (每次 1ml), 过滤, 从滤液中蒸发溶剂加入水并用二氯甲烷萃取, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤和蒸发后得到 1 - (2 - 甲基氨基 - 乙基) - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇 (480mg)。MS: m/e

实施例 91

4 - 苄氧基 - N - [2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙基] - N - 甲基 - 苯甲酰胺

将 4 - 苄氧基苯甲酸 (265mg, 1.16mmol) , 1 , 1 - 羰基二咪唑 (197mg, 1.21mmol) 和 DMF (7ml) 的混合物在 50 ℃ 搅拌 1 小时。冷却至室温后, 加入 1 - (2 - 甲基氨基 - 乙基) - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 4 - 醇 (335mg, 1.27mmol) 并继续搅拌 1 小时。加入水后, 将混合物用乙醚萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤和蒸发。将残余物用色谱纯化 (硅胶, 二氯甲烷 - 甲醇 95 : 5) 得到 4 - 苄氧基 - N - [2 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 乙基] - N - 甲基 - 苯甲酰胺 (226mg,) 为浅黄色油状物。MS: $m/e = 473 (M+H)^+$ 。

实施例 92

(E) - 1 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 3 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 丙烯酮

将 4 - 甲氧基肉桂酸 (3.0g, 16.8mmol), 1 , 1 - 羰基二咪唑 (2.78g, 1.05eq.) 和 DMF (50ml) 的溶液在 50 ℃ 搅拌 1 小时。冷却至室温后, 加入 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 4 - 羟基 - 哌啶 (3.63g, 1.05eq.) 并继续搅拌 1 小时。然后加入水, 将混合物用乙醚萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤和蒸发得到 (E) - 1 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 3 - (4 - 甲氧基 - 苄基) - 丙烯酮 (5.87g, 95%) 为白色泡沫。MS: $m/e = 365 (M)^+$ 。

实施例 93

(E) - 1 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 3 - (4 - 羟基 - 苄基) - 丙烯酮

往 (E) - 1 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 3

在 0℃ 加入 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液 (9.2ml, 2.0eq.)。室温搅拌 4 小时后, 加入水 (50ml) 和碳酸氢钠水溶液 (20ml), 水层用二氯甲烷萃取。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤和蒸发得到 (E) - 1 - [4 - 羟基 - 4 - (4 - 甲基 - 苄基) - 哌啶 - 1 - 基] - 3 - (4 - 羟基 - 苄基) - 丙烯酮 (1.423g, 88%) 为白色泡沫。MS: m/e = 351 (M)⁺。

实施例 94

片剂(湿颗粒)

项目	成分	mg/片			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1.	式 I 化合物	5	25	100	500
2.	乳糖无水 DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶纤维素	30	30	30	150
5.	硬脂酸镁	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
	总合	167	167	167	835

制备方法

1. 将项目 1, 2, 3, 和 4 混合并用纯水粒化。
2. 将颗粒在 50℃ 干燥。
3. 将颗粒通过适宜的研磨机。
4. 加入项目 5 并混合 3 分钟; 用适宜的压片机压片。

实施例 95

胶囊剂

项目	成分	mg/片			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1.	式 I 化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	—
3.	玉米淀粉	25	35	40	70
4.	滑石粉	10	15	10	25
5.	硬酯酸镁	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>5</u>
	总合	200	200	300	600

制备方法

1. 将项目 1, 2 和 3 在适宜的混合器中混合 30 分钟。
2. 加入项目 4 和 5 并混合 3 分钟。
3. 将其填入适宜的胶囊中。
4. 加入项目 5 并混合 3 分钟; 用适宜的压片机压片。